

PCT

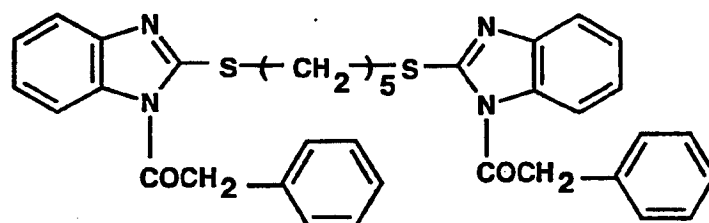
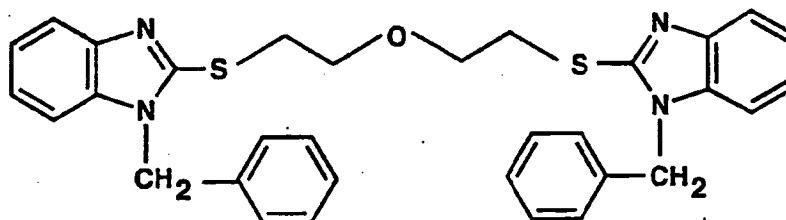
世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



<p>(51) 国際特許分類6 C07D 235/28, A61K 31/415</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO95/21160</p> <p>(43) 国際公開日 1995年08月10日(10.08.95)</p>												
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP95/00116</p> <p>(22) 国際出願日 1995年1月30日(30.01.95)</p> <p>(30) 優先権データ</p> <table border="0"> <tr> <td>特願平6/12876</td> <td>1994年2月4日(04.02.94)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平6/12877</td> <td>1994年2月4日(04.02.94)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平6/77519</td> <td>1994年4月15日(15.04.94)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平6/176805</td> <td>1994年7月28日(28.07.94)</td> <td>JP</td> </tr> </table> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 富士写真フィルム株式会社(FUJI PHOTO FILM CO., LTD.)(JP/JP) 〒250-01 神奈川県南足柄市中沼210番地 Kanagawa, (JP)</p> <p>(72) 発明者：および</p> <p>(75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 青木幸三(AOKI, Kozo)(JP/JP) 相川和広(AIKAWA, Kazuhiro)(JP/JP) 〒250-01 神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真フィルム株式会社内 Kanagawa, (JP)</p>		特願平6/12876	1994年2月4日(04.02.94)	JP	特願平6/12877	1994年2月4日(04.02.94)	JP	特願平6/77519	1994年4月15日(15.04.94)	JP	特願平6/176805	1994年7月28日(28.07.94)	JP	<p>(74) 代理人 弁理士 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, FL, HU, JP, NO, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
特願平6/12876	1994年2月4日(04.02.94)	JP												
特願平6/12877	1994年2月4日(04.02.94)	JP												
特願平6/77519	1994年4月15日(15.04.94)	JP												
特願平6/176805	1994年7月28日(28.07.94)	JP												
<p>(54) Title : 2-MERCAPTOBENZIMIDAZOLE DERIVATIVE AND ANTIHYPERLIPEMIC OR ANTIARTERIOSCLEROTIC AGENT CONTAINING THE SAME</p> <p>(54) 発明の名称 2-メルカプトベンゾイミダゾール誘導体及び該誘導体を含有する抗高脂血症剤又は抗動脈硬化症剤</p> <div style="text-align: center;"> <p>(a)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(b)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>2-Mercaptobenzimidazole derivatives represented by formulae (a) and (b), and analogs and salts thereof, useful as medicines, such as an antihyperlipemic or antiarteriosclerotic agent, and also usable as an additive for photosensitive silver halide materials, a liquid crystal, and so forth.</p>														

(57) 要約

下記の式で表される 2-メルカプトベンゾイミダゾール誘導体、その類縁体及びそれらの塩を開示する。



これらの 2-メルカプトベンゾイミダゾール誘導体は、抗高脂血症剤又は抗動脈硬化症剤などの医薬として有用であり、ハロゲン化銀感光材料の添加剤、液晶などにも使用することができる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	DE	ドイツ
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SG	シンガポール
BB	バルバドス	FR	フランス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	SZ	ス威士ランド
BR	ブラジル	GK	キルギス	MN	モンゴル	TD	チャド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	TG	トーゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	TJ	タジキスタン
CC	中絶	IS	アイスランド	MX	メキシコ	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	NE	ニジェール	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	NL	オランダ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	US	米国
CN	中国	KZ	韓国	PT	ポルトガル	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア	VN	ベトナム
DE	ドイツ						
DK	デンマーク						

明 細 書

２－メルカプトベンゾイミダゾール誘導体及び該誘導体を含有する抗高脂血症剤
又は抗動脈硬化症剤

技術分野

本発明は、２－メルカプトベンゾイミダゾール類、更に詳しくはビス型の２－メルカプトベンゾイミダゾール化合物に関する。これらの２－メルカプトベンゾイミダゾール化合物は、医薬、例えば抗高脂血症剤及び抗動脈硬化症剤、ハロゲン化銀感光材料の添加剤、液晶などに使用することができる。

特に本発明の２－メルカプトベンゾイミダゾール誘導体は動脈硬化症の引き金となっているマクロファージの泡沫化を防ぐことができる。

発明の背景

生活水準が向上するに従い、高カロリー・高コレステロール食を多く含む食生活が増加している。更に、これに人口の高齢化が加わり、高脂血症およびそれに起因する動脈硬化性疾患が急増し大きな社会問題となっている。

高脂血症・動脈硬化症の薬物療法としては主に血中脂質を低下させることが行われているが、動脈硬化病巣そのものの退縮が期待できる薬物は現在のところない。

動脈硬化症は、血管の内膜肥厚と脂質蓄積という特徴的な病変であるので、その薬物療法として上記のように血中脂質を低下させる薬物が用いられているが、最近の生化学的知見からマクロファージの泡沫化が動脈硬化病巣の形成に中心的な役割を果たしていることがわかっているので、これを抑えることで動脈硬化病巣そのものを退縮できることが期待されている。

発明の開示

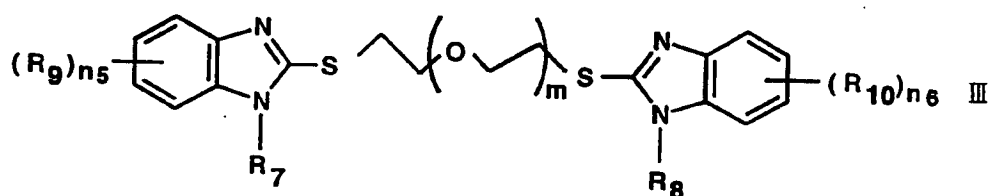
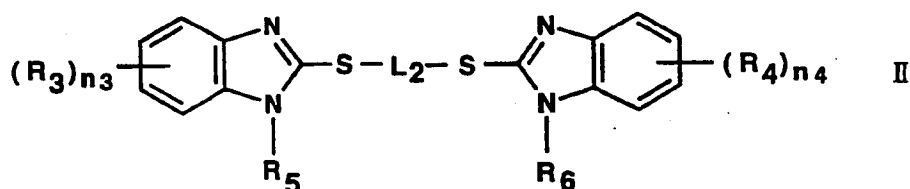
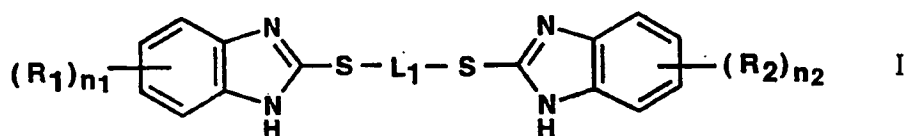
本発明は、高脂血症や動脈硬化症の治療に有効な新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、抗高脂血症剤又は抗動脈硬化症剤を提供することを目的とする。

本発明の上記及び他の目的は、以下の記載及び実施例から明らかになるであろう。

本発明者らは、上記目的を達成するため研究を続けた結果、特定のベンゾイミダゾール化合物が、ACAT阻害作用及び細胞内コレステロール輸送阻害作用を有しかつ優れた血中コレステロール低下作用を有すると共にマクロファージ泡沫化抑制作用をも有することを見出し本発明を完成するに至った。

本発明の第1の態様によれば、式I～IIIで示される2-メルカプトベンゾイミダゾール誘導体又はその塩が提供される。



[式中R₁、およびR₂はそれぞれアルキル基、ハロゲン原子を表わし；

R₃、およびR₄はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ、アルコシカルボニル、カルバモイル、スルファモイル、アシルアミノ、スルフォニルアミノ、シアノ、ニトロの各基を表わし；

R₉、およびR₁₀はそれぞれアルキル基、アシル基を表わし；

R_7 及び R_8 は、それぞれ水素原子、アルキル基又はアルキルカルボニル基を表し；

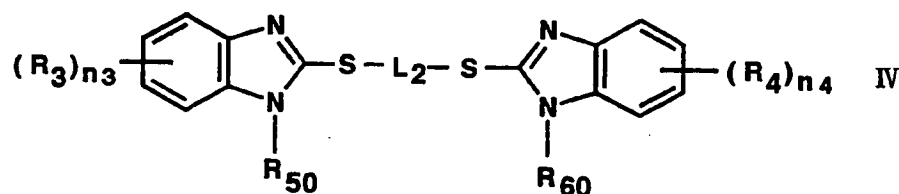
R_9 及び R_{10} は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基又はアルキル基を表し；

n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 n_5 および n_6 はそれぞれ 1 または 2 を表わし；

m は 1、2 または 3 を表わし；

L_1 および L_2 はアルキレン基またはフェニレン基を含むアルキレン基よりなる連結基を表わし、 L_1 がペンタメチレン基の場合には、 R_1 および R_2 が水素原子であってもよい。]

本発明の第 2 の態様によれば、上記式Ⅲ又は下記の式Ⅳで示される 2-メルカプトベンゾイミダゾール誘導体又はその塩、及び希釈剤及び／又は賦形剤を含有する抗高脂血症剤又は抗動脈硬化症剤が提供される。



[式中、 R_3 、 R_4 、 n_3 、 n_4 及び L_2 は、式Ⅱにおけると同じ意味を有し、 R_{50} および R_{60} はそれぞれ水素、アルキル基、アシル基を表わす。]

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明の化合物について詳細に説明する。

式Ⅰにおいて、 R_1 および R_2 によって表わされるアルキル基としては、炭素数 1～18 のアルキル基（例えば、メチル、エチル、ブチル、オクチル、ドデシル、オクタデシル基）、好ましくは炭素数 1～8 のアルキル基（例えば、メチル、エチル、ブチル、オクチル基）が挙げらる。特に好ましくは、炭素数 1～3 のアルキル基（メチル、エチル、プロピル、トリフルオロ）である。直鎖状、分岐状あるいは環状のいずれの場合も含み、これらのアルキル基は更に置換基を有していても良い。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素

原子、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、塩素原子が特に好ましい。尚、 L_1 がペンタメチレン基の場合には、 R_1 および R_2 が水素原子であってもよい。

式IIにおいて、 R_3 および R_4 によって表わされるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、塩素原子が特に好ましい。アルキル基としては、炭素数1～18のアルキル基（例えば、メチル、ブチル、オクチル、ドデシル、オクタデシル基）、好ましくは炭素数1～8のアルキル基（例えば、メチル、エチル、ブチル、オクチル基）が挙げらる。特に好ましくは、炭素数1～3のアルキル基（メチル、エチル、プロピル、トリフルオロ）である。アルコキシ基としては、炭素数1～18のアルコキシ基（例えば、メトキシ、ブトキシ、オクチルオキシ、ドデシルオキシ、オクタデシルオキシ基）、好ましくは炭素数1～8のアルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、ブトキシ、オクチルオキシ基）が挙げらる。特に好ましくは、炭素数1～3のアルコキシ基である。アルコキシカルボニル基としては、炭素数1～18のアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、ブトキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル、ドデシルオキシカルボニル、オクタデシルオキシカルボニル基）、好ましくは炭素数1～8のアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブトキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル基）が挙げらる。特に好ましくは、炭素数1～3のアルコキシカルボニル基である。カルバモイル基としては、炭素数0～18のカルバモイル基（例えばカルバモイル、メチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、オクチルカルバモイル、ヘキサデシルカルバモイル、フェニルカルバモイル基）、好ましくは炭素数0～8のカルバモイル基（例えばメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、オクチルカルバモイル基）が挙げらる。

スルファモイル基としては、炭素数0～18のスルファモイル基（例えばスルファモイル、メチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、オクチルスルファモイル、ヘキサデシルスルファモイル、フェニルスルファモイル基）、好ましくは炭素数0～8のスルファモイル基（例えばスルファモイル、メチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、オクチルスルファモイル基）が挙げらる。ア

シルアミノ基としては、炭素数1～18のアシルアミノ基（例えばアセチルアミノ、ブタノイルアミノ、オクタノイルアミノ、ヘキサデカノイルアミノ、ベンゾイルアミノ基）、好ましくは炭素数1～8のアシルアミノ基（例えばアセチルアミノ、ブタノイルアミノ、オクタノイルアミノ基）が挙げらる。スルフォニルアミノ基としては、炭素数1～18のスルフォニルアミノ基（例えばメタンスルフォニルアミノ、ブタンスルフォニルアミノ、オクタンスルフォニルアミノ、ヘキサデカンスルフォニルアミノ、ベンゼンスルフォニルアミノ基）、好ましくは炭素数1～8のスルフォニルアミノ基（例えばメタンスルフォニルアミノ、ブタンスルフォニルアミノ、オクタンスルフォニルアミノ、ベンゼンスルフォニルアミノ基）が挙げられる。これらのアルキル部分は直鎖状、分岐状あるいは環状のいずれの場合も含み、アルキル基、アリール基は更に置換基を有していても良い。

これらのうち、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、ニトロ基が好ましい。

式IIにおいてR₅およびR₆によって表わされるアルキル基としては、炭素数1～18のアルキル基（例えば、メチル、エチル、ブチル、オクチル、ドデシル、オクタデシル基）、好ましくは炭素数1～8のアルキル基（例えば、メチル、エチル、ブチル、オクチル基）が挙げられ、直鎖状あるいは分岐状のいずれの場合も含む。アシル基としてはアルカノイル、アリールカルボニル、アルキルスルフォニル、アリールスルフォニル、アルコキシカルボニル、スルファモイル、カルバモイル基が挙げられる。アルカノイル基としては炭素数1～18のアルカノイル基（例えばアセチル、ブタノイル、オクタノイル、オクタデカノイル基）、好ましくは炭素数1～8のアルカノイル基（例えば、アセチル、ブタノイル、オクタノイル基）が挙げられ、直鎖状、分岐状あるいは環状のいずれの場合も含み、アルキル基、アリール基は更に置換基を有していても良い。アリールカルボニル基としては炭素数6～18のアリールカルボニル基（例えば、ベンゾイル、ナフトイル基）であり、これらは更に置換基を有していても良い。アルコキシカルボニル基としては炭素数1～18のアルコキシカルボニル基（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル、オクタデシルカルボニル基）、好ましくは炭素数1～8のアルコキシカルボニル基（例えば、メトキ

シカルボニル、エトキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル基)が挙げられ、直鎖状、分岐状あるいは環状のいずれの場合も含み、更に置換基を有していても良い。

アルキルスルフォニルおよびアリールスルフォニル基としては炭素数1~18のアルキルおよび炭素数6~18のアリールスルフォニル基(例えばメタンスルフォニル、ブタンスルフォニル、ヘキサデカンスルフォニル、ベンゼンスルフォニル、ナフタレンスルフォニル基)が挙げられ、これらは更に置換基を有していても良い。アルコキシカルボニル基としては炭素数1~18のアルコキシカルボニル基(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル、テトラデシルオキシカルボニル基)、好ましくは炭素数1~8のアルコキシカルボニル基(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル基)が挙げられ、これらは更に置換基を有していても良い。スルファモイル基としては炭素数0~18のスルファモイル基(例えばスルファモイル、メチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、オクチルスルファモイル、ヘキサデシルスルファモイル、フェニルスルファモイル基)、好ましくは炭素数0~8のスルファモイル基(例えばスルファモイル、メチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、オクチルスルファモイル基)が挙げられ、これらは更に置換基を有していても良い。カルバモイル基としては炭素数0~18のカルバモイル基(例えばカルバモイル、メチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、オクチルカルバモイル、ヘキサデシルカルバモイル、フェニルカルバモイル基)、好ましくは炭素数0~8のカルバモイル基(例えばメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、オクチルカルバモイル基)が挙げられ、これらは更に置換基を有していても良い。

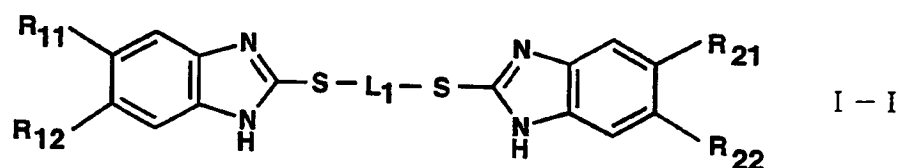
これらのアシル基としては、アルカノイル、アリールカルボニル、アルキルスルフォニル、アルコキシカルボニル、カルバモイル基が好ましい。

これらのうち式IおよびIIにおいてL₁およびL₂によって表わされるアルキレン基としては炭素数4~10のアルキレン基(例えば、1, 4-ブチレン、1, 5-ペンチレン、1, 6-ヘキシレン、1, 10-ドデシレン基)、好ましくは炭素数4~8のアルキレン基(例えば、1, 4-ブチレン、1, 5-ペンチレン、

1, 6-ヘキシレン、1, 8-オクチレン基) が挙げられ、このアルキレン基は置換基を有していても良い。フェニレン基を含むアルキレン基よりなる連結基は2価のアルキレン-フェニレン-アルキレン基(例えば、1, 4-キシリレン、1, 3-キシリレン、1, 2-キシリレン、2-エチリデン-4-フェニルメチル基)を表わす。

式IおよびIIで表わされる化合物は塩を形成していても良い。形成しうる塩としては塩酸塩、臭素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩、トルエンスルホン酸塩などが挙げられる。

式Iにおいて特に好ましいものは次の式I-Iで表わされる化合物である。



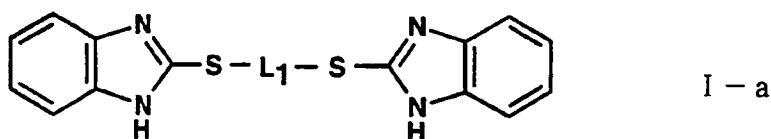
[式中L₁は前述と同じ定義であり、R₁₁、R₁₂、R₂₁およびR₂₂は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子を表わすが、R₁₁とR₁₂およびR₂₁とR₂₂のそれぞれは同時に水素原子であることはない。]

式I-Iにおいて、R₁₁、R₁₂、R₂₁およびR₂₂によって表わされるアルキル基としては炭素数1~18のアルキル基(例えば、メチル、エチル、ブチル、オクチル、ドデシル、オクタデシル基)、好ましくは炭素数1~8のアルキル基(例えば、メチル、エチル、ブチル、オクチル基)が挙げられ、直鎖状、分岐状あるいは環状のいずれの場合も含み、これらのアルキル基は更に置換基を有していても良い。特に好ましくは、炭素数1~3のアルキル基(メチル、エチル、プロピル、トリフルオロ)である。ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、塩素原子が特に好ましい。

式I-Iにおいて更に好ましくはR₁₁とR₂₁およびR₁₂とR₂₂は同じである。

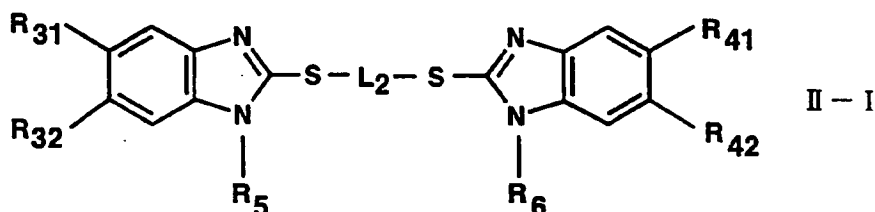
式Iにおいてもう1つの特に好ましいものは次のI-aで表わされる化合物で

ある。



[式中L₁はペンタメチレン基を表わす]。

式IIにおいて特に好ましいものは次の式II-Iで表わされる化合物である。



[式中L₂、R₅およびR₆は前述と同じ定義であり、R₃₁およびR₃₂はそれぞれ前述のR₃と同義であり、R₄₁およびR₄₂はそれぞれ前述のR₄と同義である。]

式II-IにおいてR₅とR₆は同じであることが好ましい。

式II-Iにおいて更に好ましくはR₃₁とR₃₂の組み合わせとR₄₁とR₄₂の組み合わせが同じである(R₃₁=R₄₁かつR₃₂=R₄₂またはR₃₁=R₄₂かつR₃₂=R₄₁である組み合わせ)。式IIにおける置換基の好ましいものが式II-Iにおける置換基にもあてはまる。

式II-Iの化合物中、薬理作用の点から下記(i)～(iii)群の化合物が特に好ましい。

- (i) R₃₁とR₃₂の1つ及びR₄₁とR₄₂の1つが水素、他が低級アルキル、ハロゲン(特にクロル)、ニトロ又は低級アシルアミノ、R₅及びR₆が低級アルキル又は低級アルカノイルである化合物。
- (ii) R₃₁～₃₂、R₄₁～₄₂が水素、R₅とR₆が低級アルカノイル又は低級アル

キルである化合物。L₂は炭素数4～10、好ましくは4～8のアルキレン基が望ましく、又アルキレン-フェニレン-アルキレン基（ここでアルキレンは炭素数1～2が望ましい）が好ましい。

(iii) R₃₁～R₃₂、R₄₁～R₄₂がハロゲン（特にクロル）又は低級アルキル、R₅～R₆が低級アルカノイル又は低級アルキルである化合物。

上記(i)及び(iii)におけるL₂は、炭素数4～10、好ましくは4～8のアルキレン基がよい。又、上記(i)～(iii)において低級は炭素数1～3を示す。

式I-I、I-aおよびII-Iで表わされる化合物は塩を形成していても良い。形成しうる塩としては塩酸塩、臭素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、磷酸塩、トルエンスルホン酸塩などが挙げられる。

式IIおよび式II-IにおいてR₇およびR₈で表わされるアルキル基ならびにアシル基にはアリール基を含まないものが特に好ましい。

式I、II、I-I、I-aおよびII-Iにおいて特に好ましいL₁およびL₂は炭素数4～8のアルキレン基である。

次に式IIIについて説明する。

式IIIにおいてR₇およびR₈によって表わされるアルキル基としては、炭素数1～18のアルキル基（例えば、メチル、ブチル、オクチル、ドデシル、オクタデシル基）、好ましくは炭素数1～8のアルキル基（例えば、メチル、エチル、ブチル、オクチル基）が挙げられる。アルキルカルボニル基としては炭素数1～18のアルキルカルボニル（例えば、アセチル、ブタノイル、オクタノイル、テトラデカノイル、オクタデカノイル基）、好ましくは炭素数1～8のアルキルカルボニル基（例えば、アセチル、ブタノイル、オクタノイル基）が挙げられる。これらの基に含まれるアルキル基は直鎖状、分岐状あるいは環状のいずれの場合も含み、更に置換基を有していても良く、最も好ましくは直鎖状のアルキル基である。置換基を含むアルキル基としては、アリール基を有するアルキル基、特にアルキレン基の炭素数が1～3のフェニルアルキレン基が好ましい。

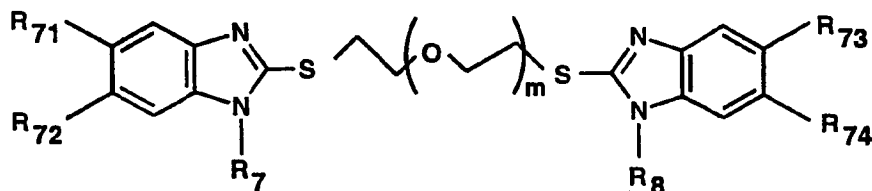
式IIIにおいて、R₉およびR₁₀によって表わされるハロゲン原子としてはフッ

素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、塩素原子が特に好ましい。アルキル基としては炭素数1～18のアルキル基（例えば、メチル、ブチル、オクチル、ドデシル、オクタデシル基）、好ましくは炭素数1～8のアルキル基（例えば、メチル、エチル、ブチル、オクチル基）が挙げらる。

式Ⅲで表わされる化合物は塩を形成していても良い。形成しうる塩としては塩酸塩、臭素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、燐酸塩、トルエンスルホン酸塩などが挙げられる。

式Ⅲにおいて特に好ましいものは、次の式Ⅲ-aで表わされる化合物である。

式Ⅲ-a



〔式中、 R_7 及び R_8 は前述と同じ定義であり、 R_{71} 及び R_{72} はそれぞれ前述の R_9 と同義であり、 R_{73} 及び R_{74} はそれぞれ前述の R_{10} と同義である。〕

式Ⅲ-aにおいて R_7 と R_8 は同じであることが好ましい。

式Ⅲ-aにおいて更に好ましくは R_{71} と R_{72} の組み合わせと R_{73} と R_{74} の組み合わせが同じである（ $R_{71}=R_{73}$ かつ $R_{72}=R_{74}$ または $R_{71}=R_{74}$ かつ $R_{72}=R_{73}$ である組み合わせ）。

式Ⅲ-aで表わされる化合物は塩を形成していても良い。形成しうる塩としては塩酸塩、臭素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、燐酸塩、トルエンスルホン酸塩などが挙げられる。

式Ⅲ及びⅢ-aにおいて R_7 及び R_8 で表わされるアルキル基ならびにアルキルカルボニル基としては、置換基としてアリール基を有しないものが特に好ましい。さらに好ましくは、直鎖状のアルキル基及び直鎖状のアルキルカルボニル基である。

さらに、式Ⅲ-a 中、次の化合物が好ましい。

- (i) R_7 及び R_8 の両方が水素原子であるか、炭素数 1～8 のアルキル基（特に無置換、直鎖）であるか、又は炭素数 1～8 のアルキルカルボニル基（特に無置換、直鎖）であり、 R_{71} 、 R_{72} 、 R_{73} 及び R_{74} が水素、 m が 1 である化合物。
- (ii) R_7 及び R_8 の両方が炭素数 1～8 のアルキル基（特に無置換、直鎖）であるか、又は好ましくは炭素数 1～8 のアルキルカルボニル基（特に無置換、直鎖）であり、 R_{71} と R_{72} の一方又は両方が炭素数 1～8 のアルキル基（特に無置換、直鎖）又はハロゲン原子（特に塩素原子）、 R_{73} と R_{74} の一方又は両方が炭素数 1～8 のアルキル基（特に無置換、直鎖）又はハロゲン原子（特に塩素原子）、 m が 1 である化合物。
- (iii) R_7 及び R_8 の両方が水素原子であり、 R_{71} と R_{72} の一方又は両方がハロゲン原子（特に塩素原子）又はニトロ基、好ましくは R_{71} がハロゲン原子（特に塩素原子）又はニトロ基、 R_{73} と R_{74} の一方又は両方がハロゲン原子（特に塩素原子）又はニトロ基、好ましくは R_{73} がハロゲン原子（特に塩素原子）又はニトロ基、 m が 1 である化合物。
- (iv) R_7 及び R_8 の両方が水素原子又は炭素数 1～8 のアルキル基（特に無置換、直鎖）、 R_{71} 、 R_{72} 、 R_{73} 及び R_{74} が水素、 m が 2 又は 3 である化合物。

次に式Ⅳで表される化合物について説明する。

この化合物の式中の R_9 、 R_{10} 、 n_3 、 n_4 及び L_2 は、式Ⅱにおけると同じ意味を有し、好ましいものも同様に適用される。尚、式Ⅳにおいては、 R_9 と R_{10} が共に水素原子であるものも好ましい。

式Ⅳにおいて R_{90} および R_{900} によって表わされるアルキル基としては、炭素数 1～18 のアルキル基（例えば、メチル、エチル、ブチル、オクチル、ドデシル、オクタデシル基）、好ましくは炭素数 1～8 のアルキル基（例えば、メチル、エチル、ブチル、オクチル基）が挙げられ、直鎖状あるいは分岐状のいずれの場合も含む。アシル基としてはアルカノイル、アリールカルボニル、アルキルスルフォニル、アリールスルフォニル、アルコキシカルボニル、スルファモイル、カルバモイル基が挙げられる。アルカノイル基としては炭素数 1～18 のアルカノイル基（例えばアセチル、ブタノイル、オクタノイル、オクタデカノイル基）、好

ましくは炭素数1～8のアルカノイル基（例えば、アセチル、ブタノイル、オクタノイル基）が挙げられ、直鎖状、分岐状あるいは環状のいずれの場合も含み、アルキル基、アリール基は更に置換基を有していても良い。アリールカルボニル基としては炭素数6～18のアリールカルボニル基（例えば、ベンゾイル、ナフトイル基）であり、これらは更に置換基を有していても良い。アルコキシカルボニル基としては炭素数1～18のアルコキシカルボニル基（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル、オクタデシルカルボニル基）、好ましくは炭素数1～8のアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル基）が挙げられ、直鎖状、分岐状あるいは環状のいずれの場合も含み、更に置換基を有していても良い。

アルキルスルフォニルおよびアリールスルフォニル基としては炭素数1～18のアルキルおよび炭素数6～18のアリールスルフォニル基（例えばメタンスルフォニル、ブタンスルフォニル、ヘキサデカンスルフォニル、ベンゼンスルフォニル、ナフタレンスルフォニル基）が挙げられ、これらは更に置換基を有していても良い。アルコキシカルボニル基としては炭素数1～18のアルコキシカルボニル基（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル、テトラデシルオキシカルボニル基）、好ましくは炭素数1～8のアルコキシカルボニル基（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル基）が挙げられ、これらは更に置換基を有していても良い。スルファモイル基としては炭素数0～18のスルファモイル基（例えばスルファモイル、メチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、オクチルスルファモイル、ヘキサデシルスルファモイル、フェニルスルファモイル基）、好ましくは炭素数0～8のスルファモイル基（例えばスルファモイル、メチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、オクチルスルファモイル基）が挙げられ、これらは更に置換基を有していても良い。カルバモイル基としては炭素数0～18のカルバモイル基（例えばカルバモイル、メチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、オクチルカルバモイル、ヘキサデシルカルバモイル、フェニルカルバモイル基）、好ましくは炭素数0～8のカルバモイル基（例えばメチルカルバモイル、ジエチ

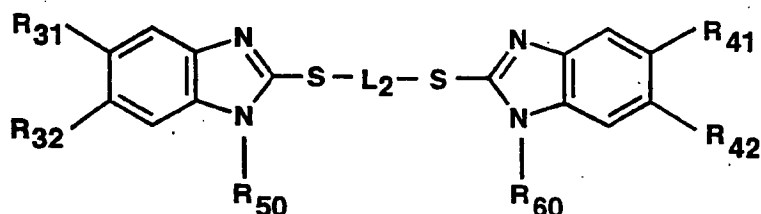
ルカルバモイル、オクチルカルバモイル基) が挙げられ、これらは更に置換基を有していても良い。

これらのアシル基としては、アルカノイル、アリアルカルボニル、アルキルスルフォニル、アルコキシカルボニル、カルバモイル基が好ましい。

式IVで表わされる化合物は塩を形成していても良い。形成しうる塩としては塩酸塩、臭素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩、トルエンスルホン酸塩などが挙げられる。

式IVにおいて特に好ましいものは次の式IV-aで表わされる化合物である。

式IV-a



[式中 L_2 、 R_{50} および R_{60} は前述と同じ定義であり、 R_{31} および R_{32} はそれぞれ前述の R_3 と同義であり、 R_{41} および R_{42} はそれぞれ前述の R_4 と同義である。]

上述した式IVの置換基において好ましいものが、式IV-aにおける置換基としても好ましい。

式IV-aにおいて R_{50} と R_{60} は同じであることが好ましい。

式IV-aにおいて更に好ましくは R_{31} と R_{32} の組み合わせと R_{41} と R_{42} の組み合わせが同じである($R_{31}=R_{41}$ かつ $R_{32}=R_{42}$ または $R_{31}=R_{42}$ かつ $R_{32}=R_{41}$ である組み合わせ)。

式IV-aで表わされる化合物は塩を形成していても良い。形成しうる塩としては塩酸塩、臭素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩、トルエンスルホン酸塩などが挙げられる。

式IV-aの化合物中、薬理作用の点から下記(i)~(v)群の化合物が特に好ましい。

(i) $R_{31} \sim 32$ 、 $R_{41} \sim 42$ 、 R_{50} 及び R_{60} のすべてが水素である化合物。 L_2 は

炭素数 4 ～ 10、好ましくは 4 ～ 8 のアルキレン基が望ましく、又アルキレンーフェニレンーアルキレン基（ここでアルキレンは炭素数 1 ～ 2 が望ましい）が好ましい。

(ii) R_{31} と R_{32} の 1 つ及び R_{41} と R_{42} の 1 つが水素、他が低級アルキル、ハロゲン（特にクロル）、ニトロ又は低級アシルアミノ、 R_{50} 及び R_{60} は水素、低級アルキル又は低級アルカノイルである化合物。

(iii) $R_{31} \sim_{32}$ 、 $R_{41} \sim_{42}$ がハロゲン（特にクロル）で R_{50} と R_{60} が水素である化合物。

(iv) $R_{31} \sim_{32}$ 、 $R_{41} \sim_{42}$ が水素、 R_{50} と R_{60} が低級アルカノイル又は低級アルキルである化合物。 L_2 は (i) と同じである。

(v) $R_{31} \sim_{32}$ 、 $R_{41} \sim_{42}$ がハロゲン（特にクロル）又は低級アルキル、 R_{50} 、 R_{60} が低級アルカノイル又は低級アルキルである化合物。

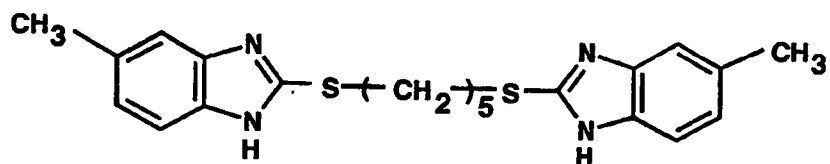
上記(ii)、(iii) 及び (v) における L_2 は、炭素数 4 ～ 10、好ましくは 4 ～ 8 のアルキレン基がよい。又、上記 (i) ～ (v) において低級は炭素数 1 ～ 3 を示す。

式IVおよびIV-a において R_{50} および R_{60} で表わされるアルキル基ならびにアシル基にはアリール基を含まないものが特に好ましい。さらに好ましくは、直鎖状のアルキル基及び直鎖状のアルキルアシル基である。

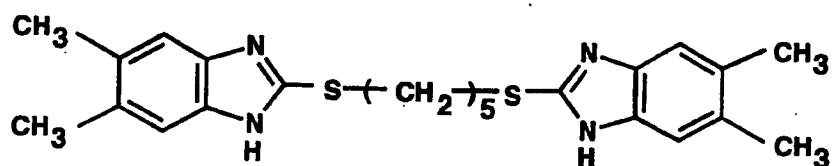
式IVおよびIV-a において特に好ましい L_2 は炭素数 4 ～ 8 のアルキレン基である。

次に、式 I ～ III に含まれる本発明の代表的なベンゾイミダゾール誘導体を例示する。尚、式 III で表される化合物 (1) ～ (22) の番号は、実施例 2 における対応する番号の合成例により製造されたものである。

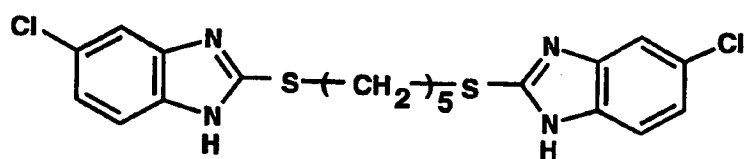
(1-1)



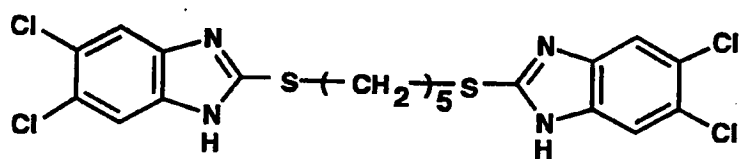
(1-2)



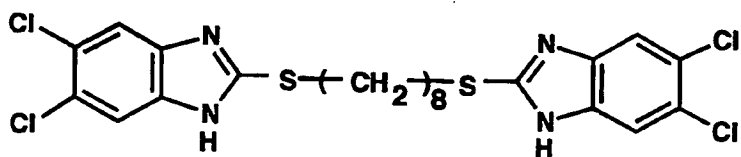
(1-3)



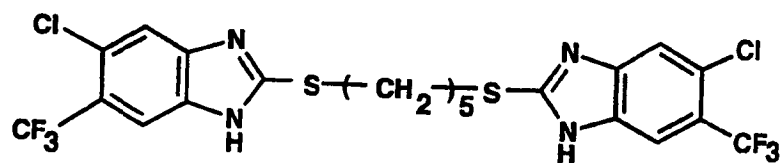
(1-4)



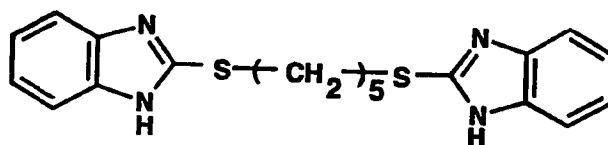
(1-5)



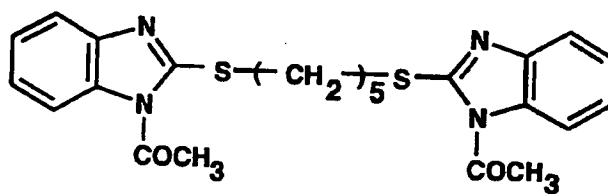
(I - 6)



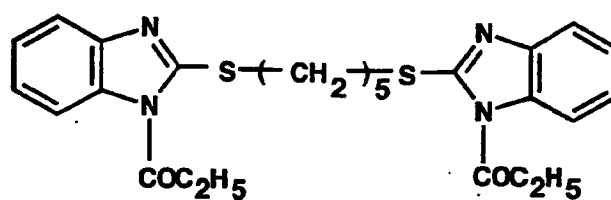
(I - 7)



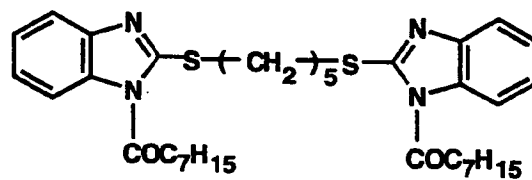
(II - 1)



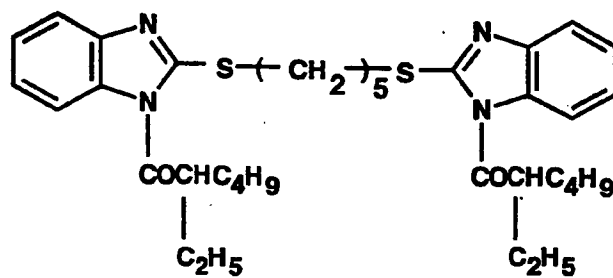
(II - 2)



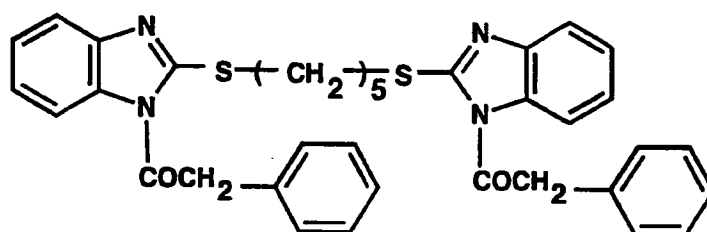
(II - 3)



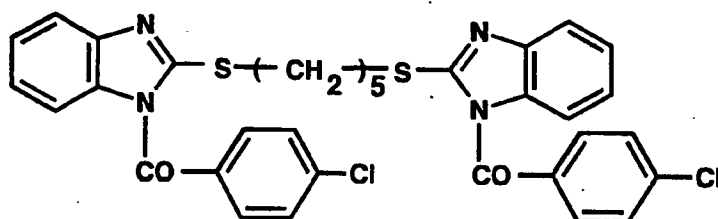
(II - 4)



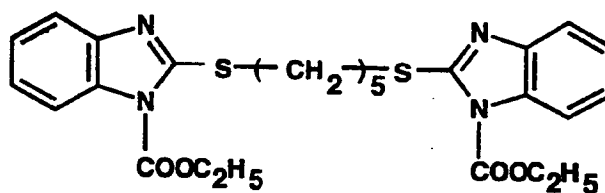
(II - 5)



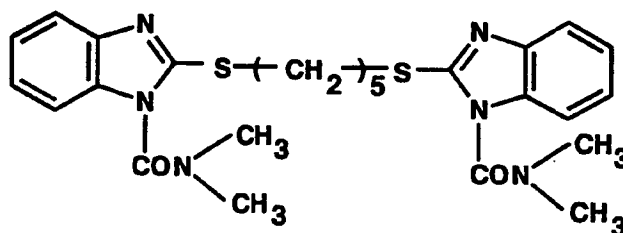
(II - 6)



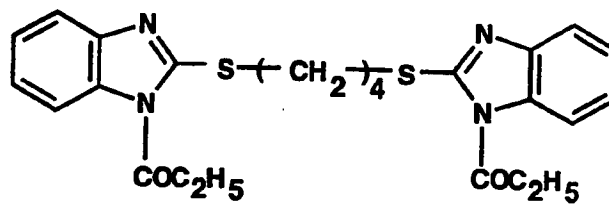
(II - 7)



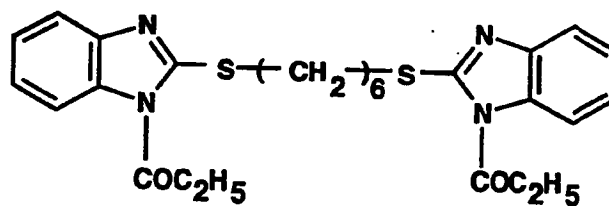
(II - 8)



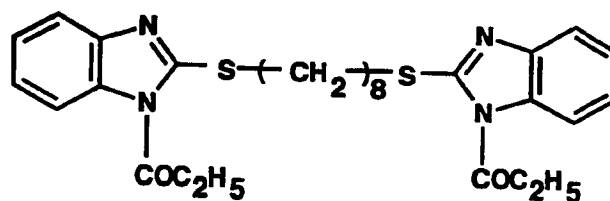
(II - 9)



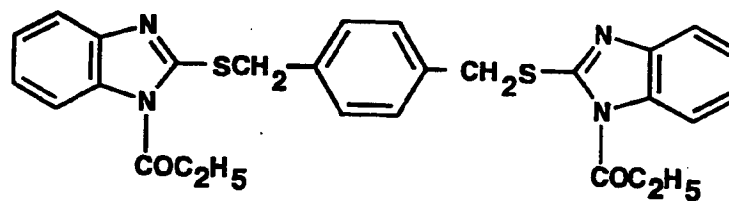
(II - 10)



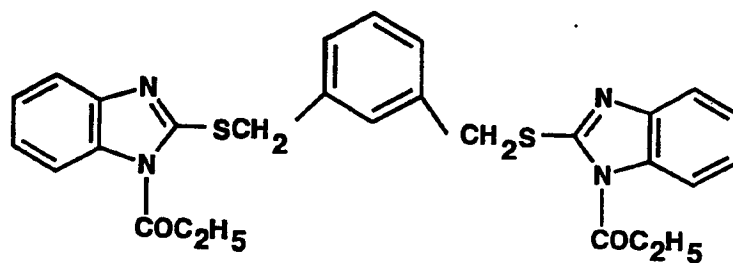
(II - 11)



(II - 12)

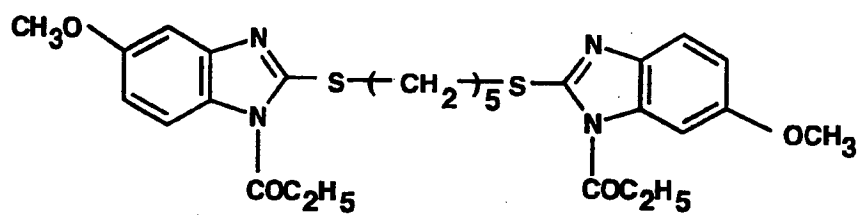


(II - 13)

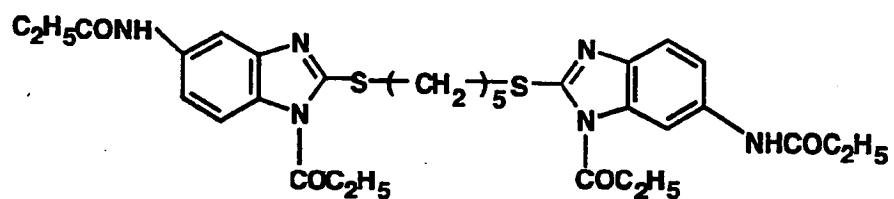


CC(=O)N1C2=CC(=CC=C2N1)C(=N2)SCCSCC3C4=CC(=CC=C4N3)C(=N4)SCCSCC5C6=CC(=CC=C6N5)C(=N6)SCCSCC7C8=CC(=CC=C8N7)C(=N8)SCCSCC9C0=CC(=CC=C0N9)C(=N0)SCCSCC10C11=CC(=CC=C11N10)C(=N11)SCCSCC12C13=CC(=CC=C13N12)C(=N13)SCCSCC14C15=CC(=CC=C15N14)C(=N15)SCCSCC16C17=CC(=CC=C17N16)C(=N17)SCCSCC18C19=CC(=CC=C19N18)C(=N19)SCCSCC20C21=CC(=CC=C21N20)C(=N21)SCCSCC22C23=CC(=CC=C23N22)C(=N23)SCCSCC24C25=CC(=CC=C25N24)C(=N25)SCCSCC26C27=CC(=CC=C27N26)C(=N27)SCCSCC28C29=CC(=CC=C29N28)C(=N29)SCCSCC30C31=CC(=CC=C31N30)C(=N31)SCCSCC32C33=CC(=CC=C33N32)C(=N33)SCCSCC34C35=CC(=CC=C35N34)C(=N35)SCCSCC36C37=CC(=CC=C37N36)C(=N37)SCCSCC38C39=CC(=CC=C39N38)C(=N39)SCCSCC40C41=CC(=CC=C41N40)C(=N41)SCCSCC42C43=CC(=CC=C43N42)C(=N43)SCCSCC44C45=CC(=CC=C45N44)C(=N45)SCCSCC46C47=CC(=CC=C47N46)C(=N47)SCCSCC48C49=CC(=CC=C49N48)C(=N49)SCCSCC50C51=CC(=CC=C51N50)C(=N51)SCCSCC52C53=CC(=CC=C53N52)C(=N53)SCCSCC54C55=CC(=CC=C55N54)C(=N55)SCCSCC56C57=CC(=CC=C57N56)C(=N57)SCCSCC58C59=CC(=CC=C59N58)C(=N59)SCCSCC60C61=CC(=CC=C61N60)C(=N61)SCCSCC62C63=CC(=CC=C63N62)C(=N63)SCCSCC64C65=CC(=CC=C65N64)C(=N65)SCCSCC66C67=CC(=CC=C67N66)C(=N67)SCCSCC68C69=CC(=CC=C69N68)C(=N69)SCCSCC70C71=CC(=CC=C71N70)C(=N71)SCCSCC72C73=CC(=CC=C73N72)C(=N73)SCCSCC74C75=CC(=CC=C75N74)C(=N75)SCCSCC76C77=CC(=CC=C77N76)C(=N77)SCCSCC78C79=CC(=CC=C79N78)C(=N79)SCCSCC80C81=CC(=CC=C81N80)C(=N81)SCCSCC82C83=CC(=CC=C83N82)C(=N83)SCCSCC84C85=CC(=CC=C85N84)C(=N85)SCCSCC86C87=CC(=CC=C87N86)C(=N87)SCCSCC88C89=CC(=CC=C89N88)C(=N89)SCCSCC90C91=CC(=CC=C91N90)C(=N91)SCCSCC92C93=CC(=CC=C93N92)C(=N93)SCCSCC94C95=CC(=CC=C95N94)C(=N95)SCCSCC96C97=CC(=CC=C97N96)C(=N97)SCCSCC98C99=CC(=CC=C99N98)C(=N99)SCCSCC100C101=CC(=CC=C101N100)C(=N101)SCCSCC102C103=CC(=CC=C103N102)C(=N103)SCCSCC104C105=CC(=CC=C105N104)C(=N105)SCCSCC106C107=CC(=CC=C107N106)C(=N107)SCCSCC108C109=CC(=CC=C109N108)C(=N109)SCCSCC110C111=CC(=CC=C111N110)C(=N111)SCCSCC112C113=CC(=CC=C113N112)C(=N113)SCCSCC114C115=CC(=CC=C115N114)C(=N115)SCCSCC116C117=CC(=CC=C117N116)C(=N117)SCCSCC118C119=CC(=CC=C119N118)C(=N119)SCCSCC120C121=CC(=CC=C121N120)C(=N121)SCCSCC122C123=CC(=CC=C123N122)C(=N123)SCCSCC124C125=CC(=CC=C125N124)C(=N125)SCCSCC126C127=CC(=CC=C127N126)C(=N127)SCCSCC128C129=CC(=CC=C129N128)C(=N129)SCCSCC130C131=CC(=CC=C131N130)C(=N131)SCCSCC132C133=CC(=CC=C133N132)C(=N133)SCCSCC134C135=CC(=CC=C135N134)C(=N135)SCCSCC136C137=CC(=CC=C137N136)C(=N137)SCCSCC138C139=CC(=CC=C139N138)C(=N139)SCCSCC140C141=CC(=CC=C141N140)C(=N141)SCCSCC142C143=CC(=CC=C143N142)C(=N143)SCCSCC144C145=CC(=CC=C145N144)C(=N145)SCCSCC146C147=CC(=CC=C147N146)C(=N147)SCCSCC148C149=CC(=CC=C149N148)C(=N149)SCCSCC150C151=CC(=CC=C151N150)C(=N151)SCCSCC152C153=CC(=CC=C153N152)C(=N153)SCCSCC154C155=CC(=CC=C155N154)C(=N155)SCCSCC156C157=CC(=CC=C157N156)C(=N157)SCCSCC158C159=CC(=CC=C159N158)C(=N159)SCCSCC160C161=CC(=CC=C161N160)C(=N161)SCCSCC162C163=CC(=CC=C163N162)C(=N163)SCCSCC164C165=CC(=CC=C165N164)C(=N165)SCCSCC166C167=CC(=CC=C167N166)C(=N167)SCCSCC168C169=CC(=CC=C169N168)C(=N169)SCCSCC170C171=CC(=CC=C171N170)C(=N171)SCCSCC172C173=CC(=CC=C173N172)C(=N173)SCCSCC174C175=CC(=CC=C175N174)C(=N175)SCCSCC176C177=CC(=CC=C177N176)C(=N177)SCCSCC178C179=CC(=CC=C179N178)C(=N179)SCCSCC180C181=CC(=CC=C181N180)C(=N181)SCCSCC182C183=CC(=CC=C183N182)C(=N183)SCCSCC184C185=CC(=CC=C185N184)C(=N185)SCCSCC186C187=CC(=CC=C187N186)C(=N187)SCCSCC188C189=CC(=CC=C189N188)C(=N189)SCCSCC190C191=CC(=CC=C191N190)C(=N191)SCCSCC192C193=CC(=CC=C193N192)C(=N193)SCCSCC194C195=CC(=CC=C195N194)C(=N195)SCCSCC196C197=CC(=CC=C197N196)C(=N197)SCCSCC198C199=CC(=CC=C199N198)C(=N199)SCCSCC200C201=CC(=CC=C201N200)C(=N201)SCCSCC202C203=CC(=CC=C203N202)C(=N203)SCCSCC204C205=CC(=CC=C205N204)C(=N205)SCCSCC206C207=CC(=CC=C207N206)C(=N207)SCCSCC208C209=CC(=CC=C209N208)C(=N209)SCCSCC210C211=CC(=CC=C211N210)C(=N211)SCCSCC212C213=CC(=CC=C213N212)C(=N213)SCCSCC214C215=CC(=CC=C215N214)C(=N215)SCCSCC216C217=CC(=CC=C217N216)C(=N217)SCCSCC218C219=CC(=CC=C219N218)C(=N219)SCCSCC220C221=CC(=CC=C221N220)C(=N221)SCCSCC222C223=CC(=CC=C223N222)C(=N223)SCCSCC224C225=CC(=CC=C225N224)C(=N225)SCCSCC226C227=CC(=CC=C227N226)C(=N227)SCCSCC228C229=CC(=CC=C229N228)C(=N229)SCCSCC230C231=CC(=CC=C231N230)C(=N231)SCCSCC232C233=CC(=CC=C233N232)C(=N233)SCCSCC234C235=CC(=CC=C235N234)C(=N235)SCCSCC236C237=CC(=CC=C237N236)C(=N237)SCCSCC238C239=CC(=CC=C239N238)C(=N239)SCCSCC240C241=CC(=CC=C241N240)C(=N241)SCCSCC242C243=CC(=CC=C243N242)C(=N243)SCCSCC244C245=CC(=CC=C245N244)C(=N245)SCCSCC246C247=CC(=CC=C247N246)C(=N247)SCCSCC248C249=CC(=CC=C249N248)C(=N249)SCCSCC250C251=CC(=CC=C251N250)C(=N251)SCCSCC252C253=CC(=CC=C253N252)C(=N253)SCCSCC254C255=CC(=CC=C255N254)C(=N255)SCCSCC256C257=CC(=CC=C257N256)C(=N257)SCCSCC258C259=CC(=CC=C259N258)C(=N259)SCCSCC260C261=CC(=CC=C261N260)C(=N261)SCCSCC262C263=CC(=CC=C263N262)C(=N263)SCCSCC264C26CC1=C(C)C=CC2=C1N(C(=O)OCC)C=N2S(=O)(=O)CCSC3=C(C)C=CC4=C3N(C(=O)OCC)C=N4CCOC1=C(Cl)C=C(C(F)(F)F)N2C(=S1)SCCSCC3=C(Cl)C=C(C(F)(F)F)N3C2=OCC1=CC=C2N(C(=O)OCC)C(=N1)SCCSCC3=CC=C4N(C(=O)OCC)C(=N3)C=C4C

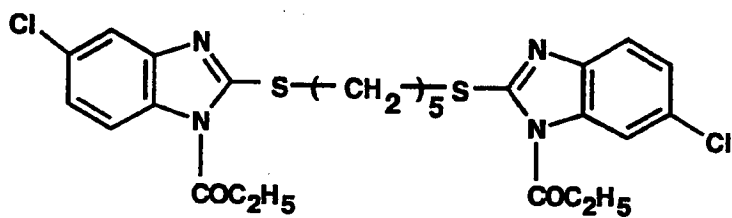
(II - 18)



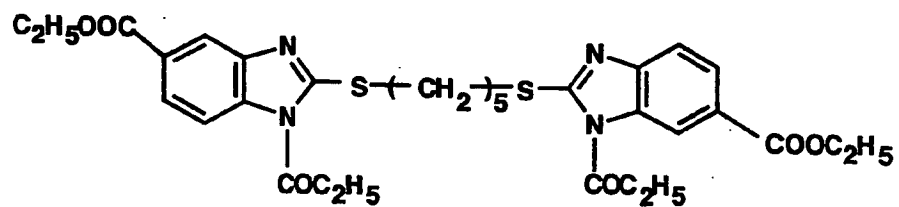
(II - 19)



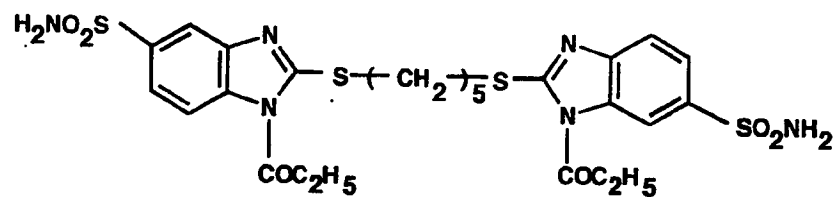
(II - 20)



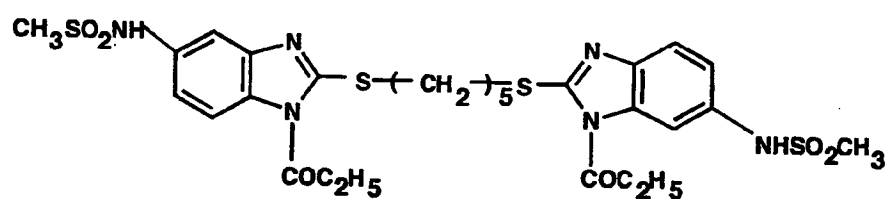
(II - 21)



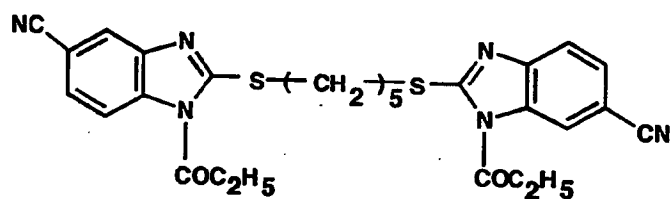
(II - 22)



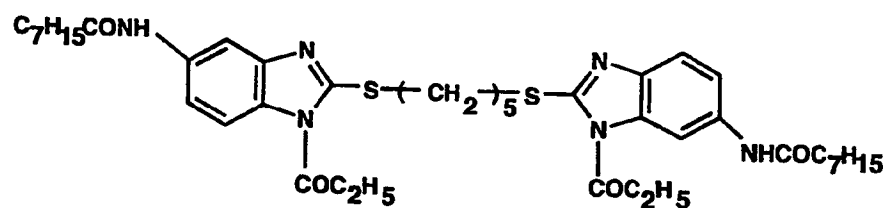
(II - 23)



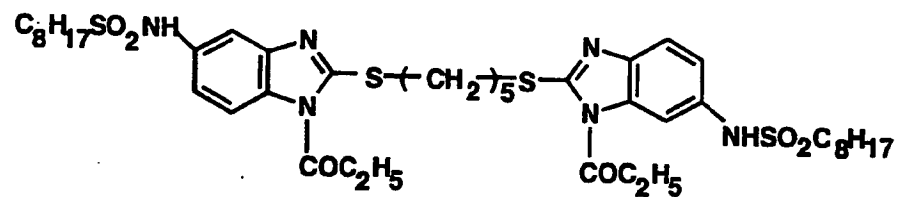
(II - 24)



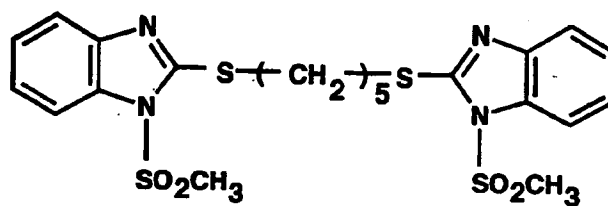
(II - 25)



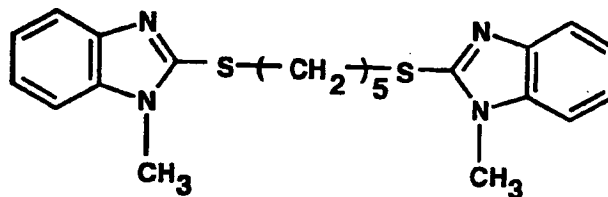
(II - 26)



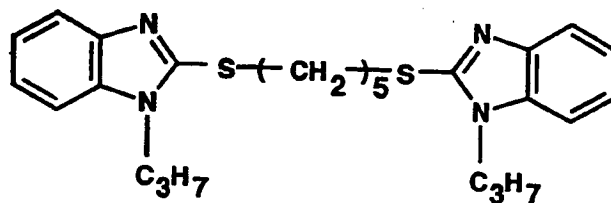
(II - 27)



(II - 28)



(II - 29)

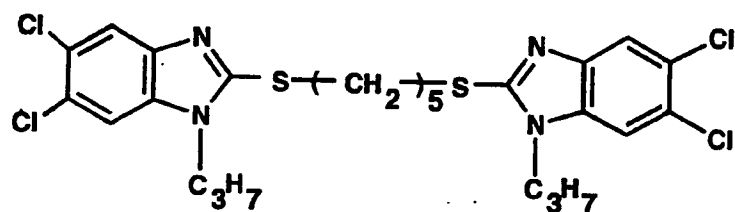


CCCCCCCCN1C=NC2=CC=CC=C12S(=O)(=O)CCCCCCCCN3C=NC4=CC=CC=C34

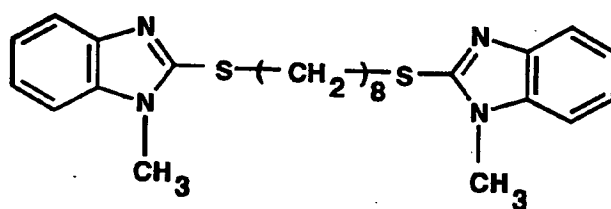
The chemical structure shows two indole rings connected at their 2-positions by an ethynylene group (-C≡C-). Each indole ring has a benzyl group (-CH₂-C₆H₅) attached to the nitrogen atom. The two indole units are linked at their 3-positions by a repeating unit consisting of a sulfur atom, a methylene group in parentheses with a subscript 2, and another sulfur atom: -S-(CH₂)₂-S-.

CN1C=NC2=CC(=C(C=C2)C(=C1)Cl)SCCSCN3C=NC4=CC(=C(C=C4)C(=C3)Cl)C

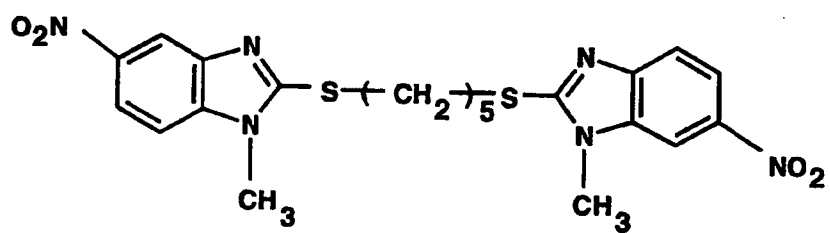
(II - 34)



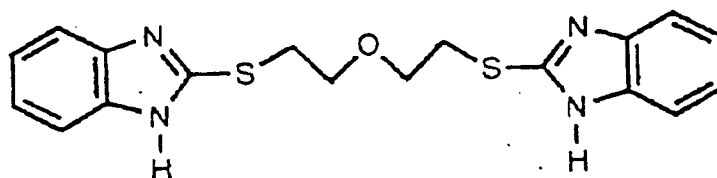
(II - 35)



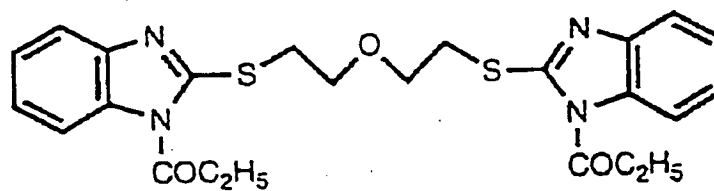
(II - 36)



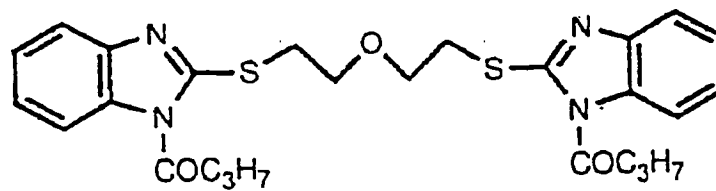
(1)



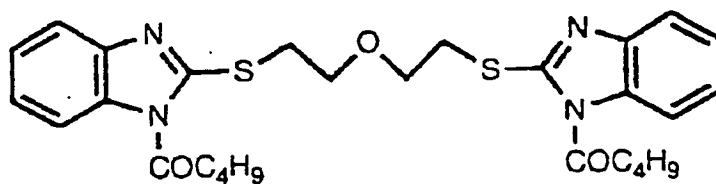
(2)



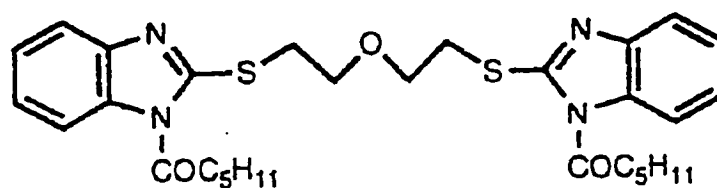
(3)



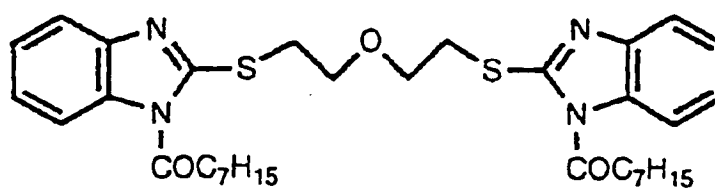
(4)



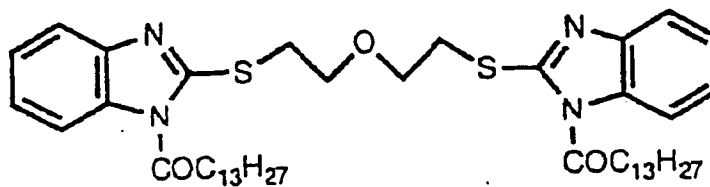
(5)



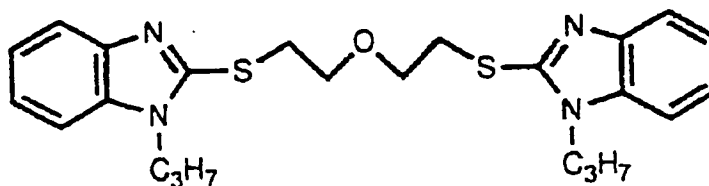
(6)



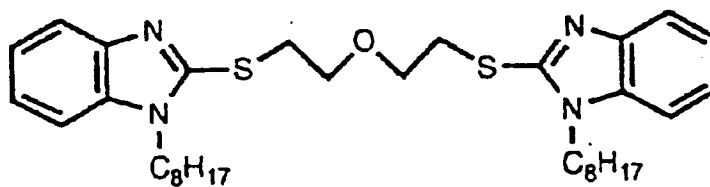
(7)



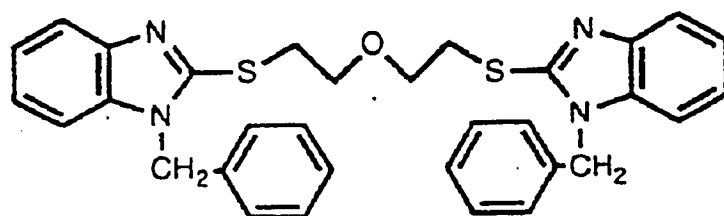
(8)



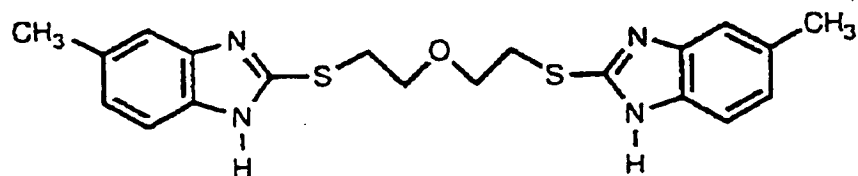
(9)



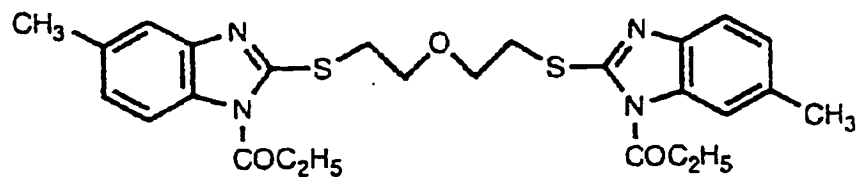
(10)



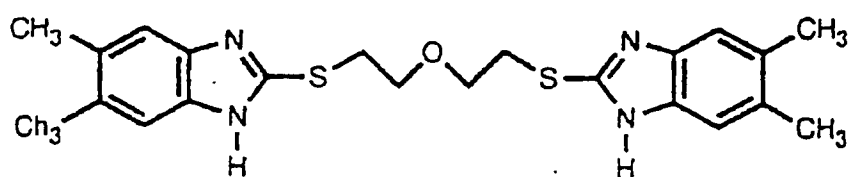
(11)



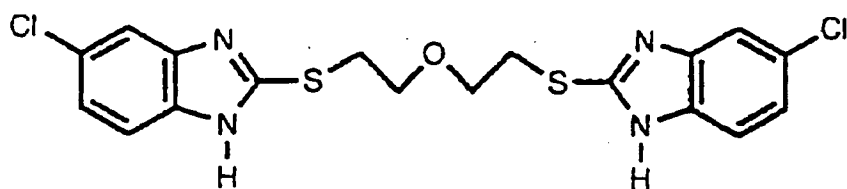
(12)



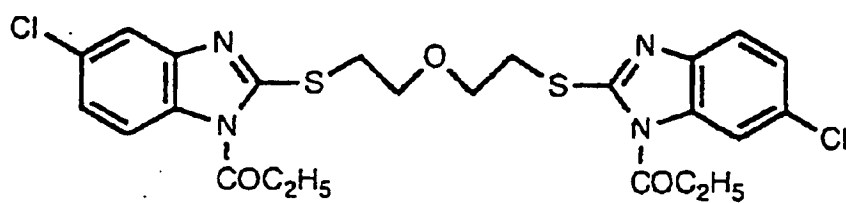
(13)



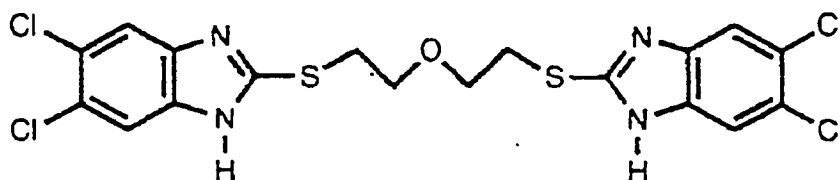
(14)



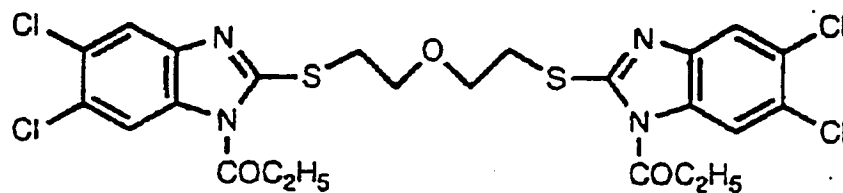
(15)



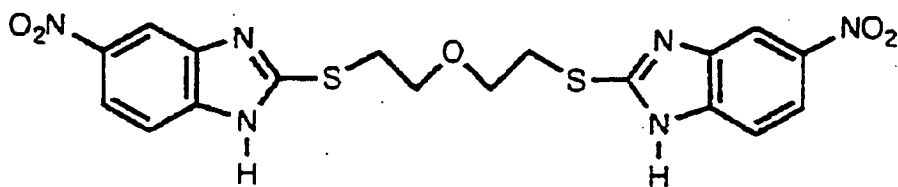
(16)



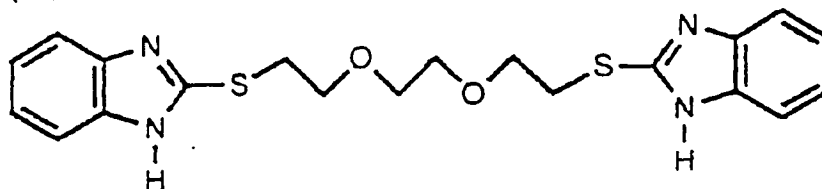
(17)



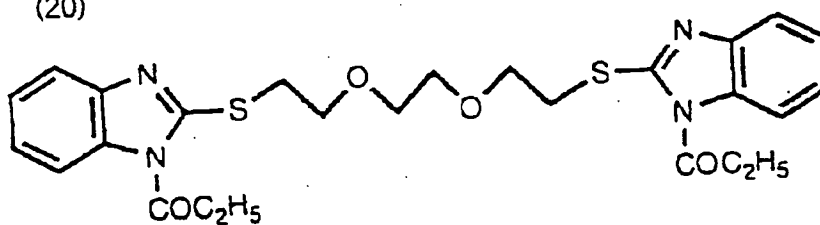
(18)



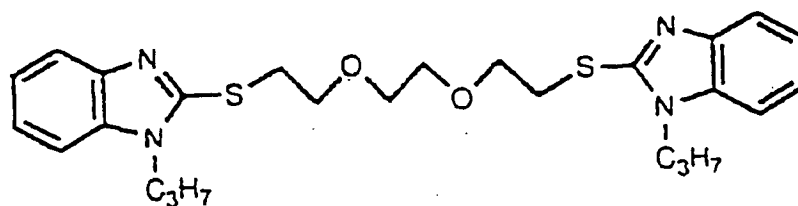
(19)



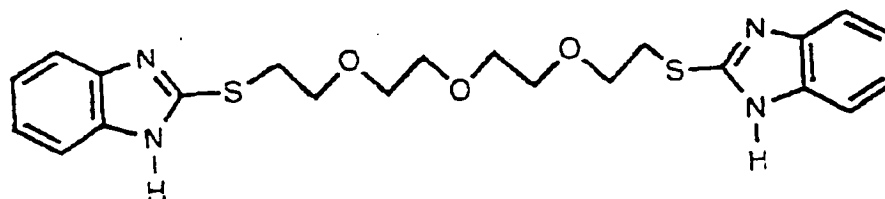
(20)



(21)

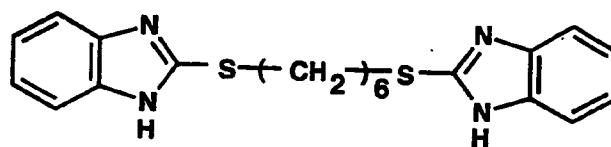


(22)

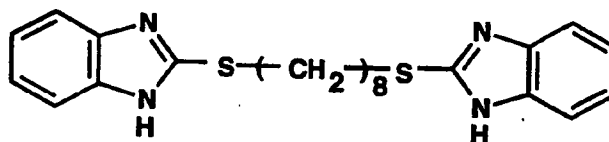


次に式IVで表される化合物を例示する。

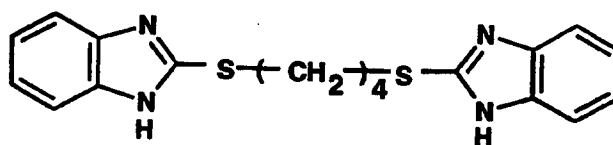
IV-1



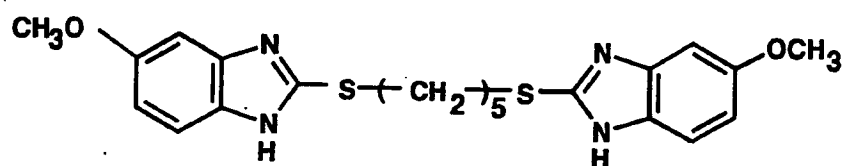
IV-2



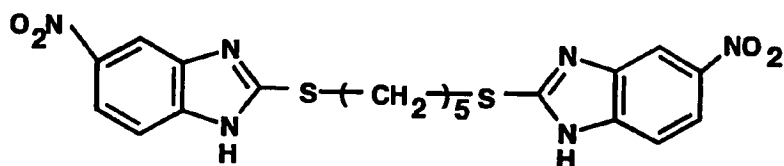
IV-3



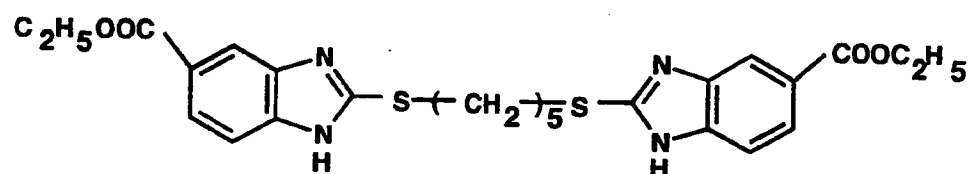
IV-4



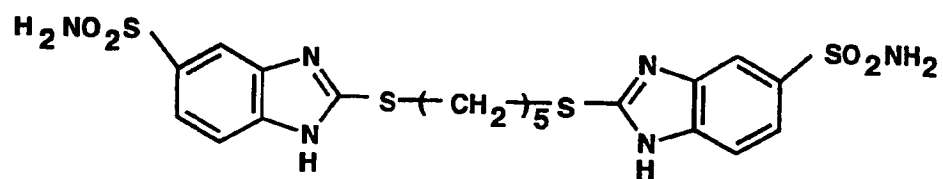
IV-5



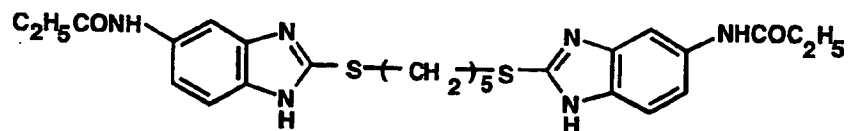
IV-6



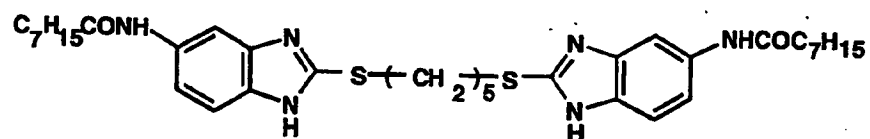
IV-7



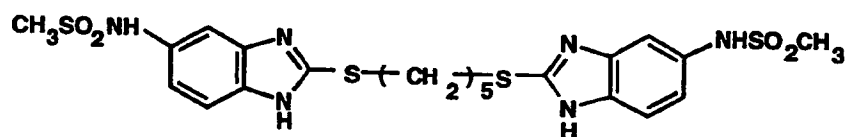
IV-8



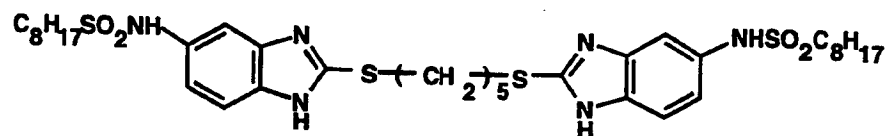
IV-9



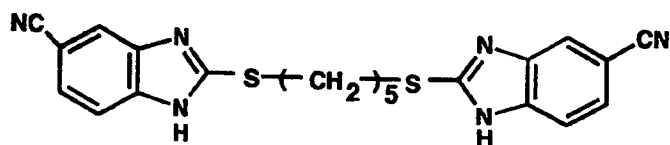
IV-10



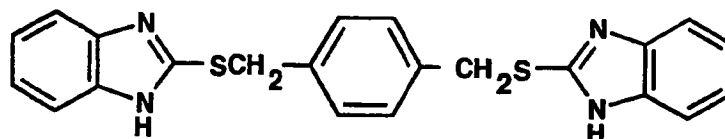
IV-11



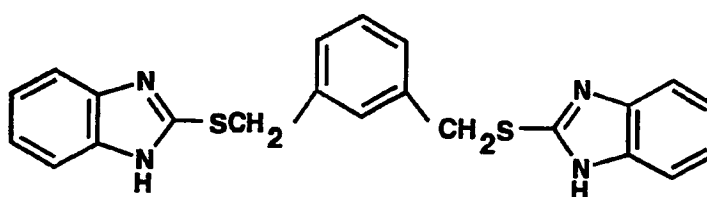
IV-12



IV-13



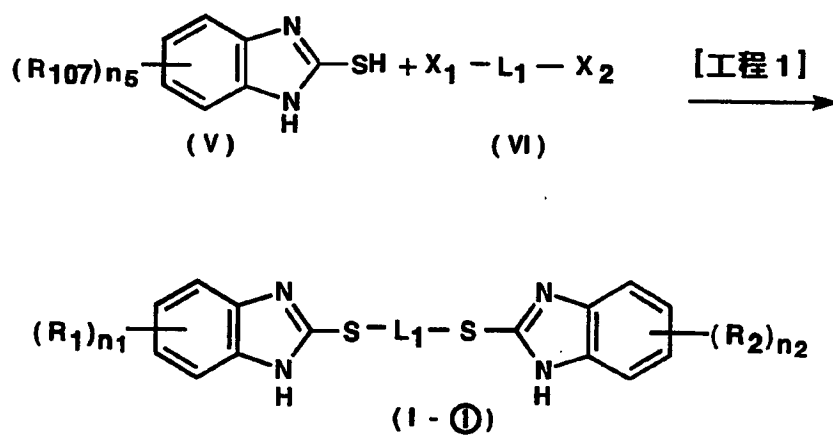
IV-14



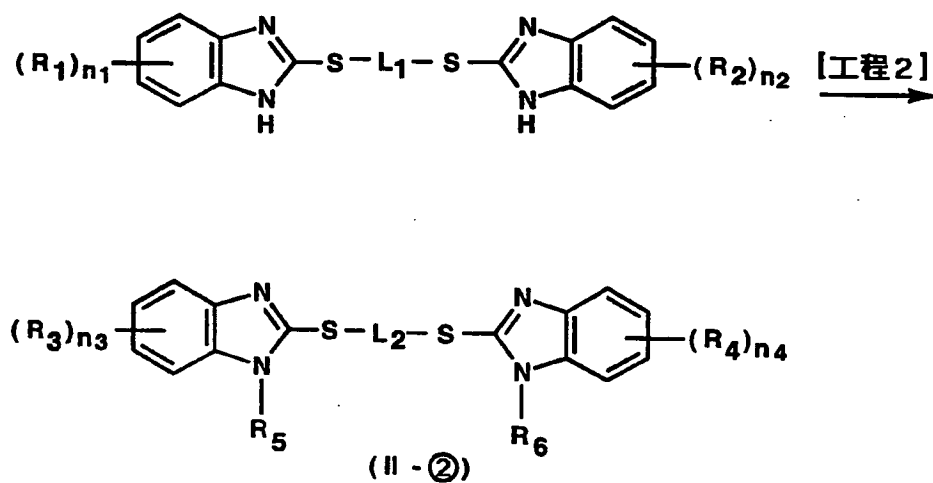
式IVで表される化合物には、上記化合物のほか、前記化合物(I-1)～(I-7)及び(II-1)～(II-36)も含まれる。

式I、I-I、I-a、II、II-a及びVIで表わされる2-メルカプトベンゾイミダゾール誘導体は以下に示す反応式(式-1、2および3)に従って製造することができる。

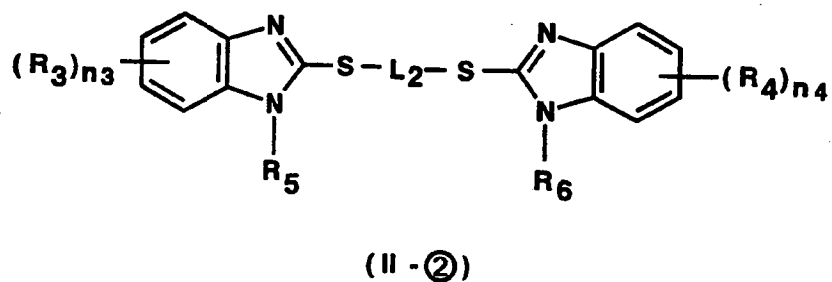
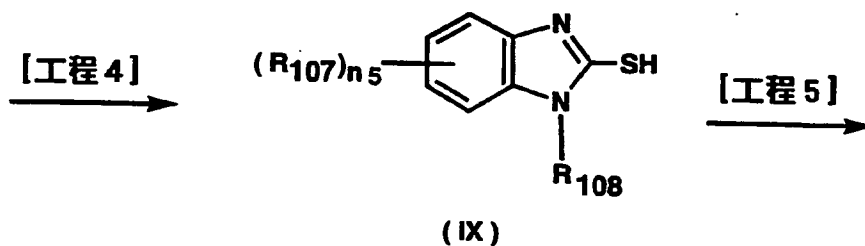
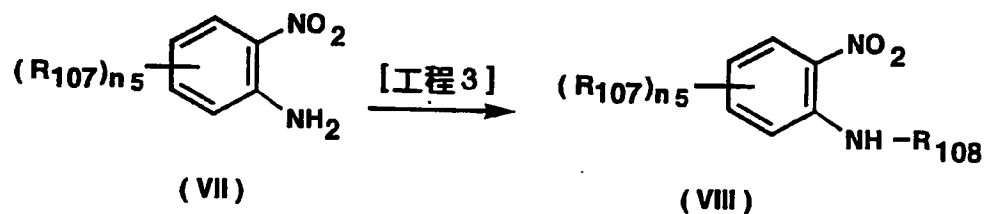
(式-1)



(式-2)



(式-3)



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 L_1 および L_2 は前記の通りであり、 R_{107} は R_1 、 R_2 、 R_3 ならびに R_4 と同義であり、 R_{108} は R_5 ならびに R_6 と同義であり、 n_5 は n_1 、 n_2 、 n_3 ならびに n_4 と同義であり、 X_1 および X_2 はハロゲン原子またはスルホン酸エステルなどの求核置換反応に対する離脱基である。]

(式-1)

[工程1] 本反応で用いる2-メルカプトベンゾイミダゾール(V)は市販品であるか公知の化合物であるが、一般的にはOrg. Syn., Col. Vol. 4, p569に記載の方法で合成することができる。対応する2-メルカプトベンゾイミダゾール(V)と2個の離脱基を有する連結基(VI)と反応させることで化合物(I-①)を合成することができる。通常この反応では一般的な有機溶剤(例えばエタノール、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、DMF(ジメチルフォルムアミド)、THF(テトラヒドロフラン)など)中で、脱酸剤として水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ナトリウムエチラートなどの塩基触媒を使用することが望ましいが、本反応はアルコール中無触媒で加熱することによっても遂行することができる。

塩基を用いる場合反応温度は基質と溶媒により変わるが、通常0~150℃、好ましくは20~100℃で行う。一方、アルコール中無触媒で反応させる場合は50~120℃で行うのが好ましい。

本工程に於いて用いる(VI)は副反応を抑えるために化合物(V)に対して過少量でも過剰量でも好ましくなく化合物(V)に対して0.35~0.7倍モル、好ましくは0.45~0.55倍モル用いるのが好ましい。

(式-2)

[工程2] 化合物(I-①)に対してアシル化を行って化合物(II-①)とする場合、通常の不活性溶媒(例えばアセトニトリル、酢酸エチル、THF、DMF、DMAc(ジメチルアセトアミド)など)中で脱酸剤として塩基触媒(例えば炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなど)を用いて対応する酸ハライドと反応させることにより遂行できるが、極性の強いDMF、DMAc、アセトニトリルなどを用いた場合には塩基触媒を用いなくとも良い。

本工程に用いる溶媒の使用量は化合物(I-①)に対して2~50倍量が好ましく、用いる酸ハライドの量は化合物(I-①)に対して1.8~2.4倍のモル数を使うことが好ましい。反応は30~150℃で進行するが、50~100℃で行うことが好ましい。

本反応においてn=1の場合、ほとんどの場合に合成例に示すような非対称に

置換した生成物が優先生成物として得られる。

化合物 (I-①) に対してアルキル化を行って化合物 (I I-①) とする場合、一般的な有機溶剤 (例えばエタノール、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、DMF (ジメチルフォルムアミド)、THF (テトラヒドロフラン) など) 中で、脱酸剤として水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ナトリウムエチラートなどの塩基触媒を用いてアルキルハライドかアルキルトシラートなどと反応させることで遂行できる。

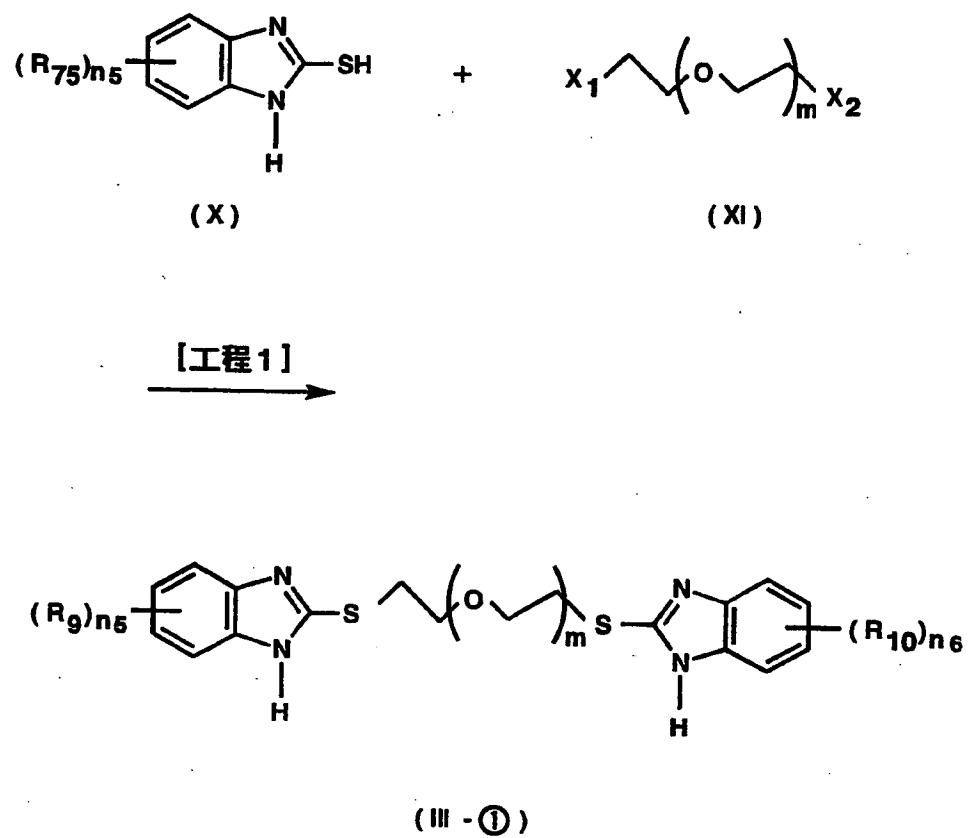
反応温度は基質と溶媒により変わるが、通常 0 ~ 100 °C、好ましくは 20 ~ 60 °C である。

(式-3) は R₁ および R₂ がアルキル基の場合に (式-1)、(式-2) の代わりに行える製造方法である。

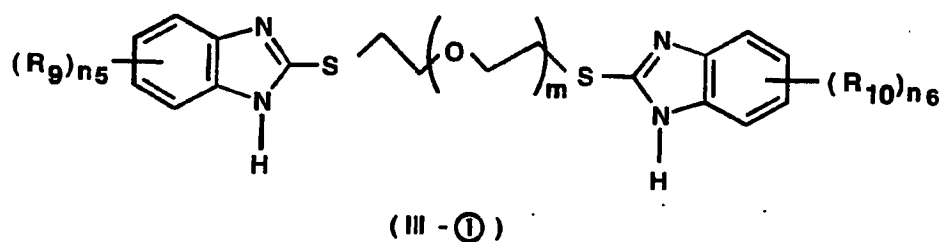
[工程3] ~ [工程5] 本工程は (V I I) で示される o-ニトロアミン体をアルキルハライド (例えばアルコール、THF、DMF などの溶媒中で理論量のアルキルハライドを作用させる) または還元条件でのアルデヒドとの反応 (例えば、オートクレーブ中、ラネーニッケルを触媒として、酢酸ナトリウムを塩基として用い、過剰量のアルデヒドとアンモニア、水素を作用させる) によりアルキル化して化合物 (V I I I) とした後にニトロ基を還元 (例えばバナジウム、白金、ラネーニッケルを触媒として、メタノール、エタノール中で水素添加するか、還元鉄を用いて酢酸中あるいはイソプロパノール中で還元を行うなどの方法がある) し、続けて Org. Syn., Col. Vol. 4, p569 に記載の方法で 2-メルカプトベンゾイミダゾールに変換し (式-1) と同様の工程で化合物 (I I-②) を製造するものである。

一方、式 III 及び III-a で表される本発明のベンゾイミダゾール誘導体は、例えば、以下に示す反応式 (式-4 および 5) に従い製造することができる。

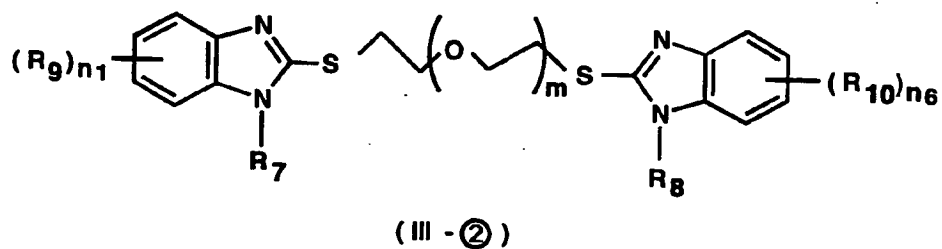
(式-4)



(式-5)



[工程2]



[式中、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 n_5 、 n_6 、 m は前記の通りであり、 R_{16} は R_9 、ならびに R_{10} と同義であり、 X_1 および X_2 はハロゲン原子またはスルホン酸エステルなどの求核置換反応に対する離脱基である。

(式-4)

[工程1] 本反応で用いる2-メルカプトベンゾイミダゾール(X)は市販品であるか公知の化合物であるが、一般的にはOrg. Syn., Col. Vol. 4, p569に記

載の方法で合成することができる。対応する 2-メルカプトベンゾイミダゾール (X) と 2 個の離脱基を有する連結基 (X I) と反応させることで (III-①) を合成することができる。通常この反応では一般的な有機溶剤 (例えばエタノール、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、DMF (ジメチルフォルムアミド)、THF (テトラヒドロフラン) など) 中で、脱酸剤として水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ナトリウムエチラートなどの塩基触媒を使用することが望ましいが、本反応はアルコールもしくはアセトニトリル中で無触媒で加熱することによっても遂行することができる。尚、2 個の離脱基を有する連結基 (X I) としては、ジエチレングリコールジ-p-トシラート、トリエチレングリコールジ-p-トシラート、テトラエチレングリコールジ-p-トシラート、2, 2'-ジヨードジエチルエーテル、2, 2'-ジクロルジエチルエーテルなどを用いることができる。

塩基を用いる場合反応温度は基質と溶媒により変わるが、通常 0~150℃、好ましくは 20~100℃で行う。一方、アルコールもしくはアセトニトリル中で無触媒で反応させる場合は 50~120℃で行うのが好ましい。

本工程に於いて用いる (X I) は副反応を抑えるために (X) に対して過少量でも過剰量でも好ましくなく (X) に対して 0.35~0.7 倍モル、好ましくは 0.45~0.55 倍モル用いるのが好ましい。

(式-5)

[工程 2] (III-①) に対してアシル化を行って (III-②) とする場合、通常の不活性溶媒 (例えばアセトニトリル、酢酸エチル、THF、DMF、DMAc (ジメチルアセトアミド) など) 中で脱酸剤として塩基触媒 (例えば炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなど) を用いて対応する酸ハライドと反応させることにより遂行できるが、極性の強い DMF、DMAc、アセトニトリルなどを用いた場合には塩基触媒を用いなくとも良い。

本工程に用いる溶媒の使用量は (III-①) に対して 2~50 倍量が好ましく、用いる酸ハライドの量は (III-①) に対して 1.8~2.4 倍のモル数を使うことが好ましい。反応温度は 30~150℃で進行するが、50~100℃で行うことが好ましい。

本反応において n_1 及び n_2 が1の場合、ほとんどの場合に実施例2の各合成例に示すような非対称に置換した生成物が優先生成物として得られる。

(Ⅲ-①)に対してアルキル化を行って(Ⅲ-②)とする場合、一般的な有機溶剤(例えばエタノール、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、DMF(ジメチルフォルムアミド)、THF(テトラヒドロフラン)など)中で、脱酸剤として水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ナトリウムエチレートなどの塩基触媒を用いてアルキルハライドかアルキルトシラートなどと反応させることで遂行できる。反応温度は基質と溶媒により変わるが、通常0～100℃、好ましくは20～60℃で行う。

本発明の抗高脂血症剤または抗動脈硬化症剤は、式Ⅲ又はⅣで表される1または2以上の化合物を含有してもよく、当該技術分野において従来から用いられている両立可能な公知の抗高脂血症剤または抗動脈硬化症剤と組み合わせて使用しても良い。かかる従来から用いられている抗高脂血症剤または抗動脈硬化症剤としては、メリナマイド、プロブコール、メバロチン等が挙げられる。

本発明の薬剤の投与は、経口投与、注射(主として筋肉内、静脈内、皮下)などにより行われ、各投与方法に応じた剤型に調剤される。錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、乳化剤、懸濁剤、溶液剤などの経口投与剤、注射剤などとして用いることができる。また、剤型に応じて適当な担体ないし希釈剤及び適当な生理活性物質を配合して調剤することができる。

式Ⅲ又はⅣで表される化合物と組み合わせて用いることのできる医薬キャリアーまたは希釈剤の好適な例としては、グルコース；サッカロース；ラクトース；エチルアルコール；グリセリン；マンニトール；ソルビトール；ペンタエリスリトール；ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール400、他のポリエチレングリコール；トリラウリン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、トリステアリン酸グリセリル及びジステアリン酸グリセリルの如き飽和脂肪酸のモノ、ジ及びトリグリセリド；ペクチン；でんぷん；コーンスターチ；アルギニン酸；キシロース；タルク；石松子；オリーブ油、ピーナッツ油、ヒマシ油、コーン油、小麦麦芽油、ゴマ油、綿実油、ヒマワリ油及びタラ

肝油の如きオイル及び油脂；ゼラチン；レシチン；シリカ；セルロース；メチルヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース；カルボキシメチルセルロースカルシウムの如きセルロース誘導体；ステアリン酸カルシウム、ラウリン酸カルシウム、オレイン酸マグネシウム、パルミチン酸カルシウム、ベヘン酸カルシウム及びステアリン酸マグネシウム等の12～22の炭素原子を有する脂肪酸のマグネシウム塩またはカルシウム塩；シクロデキストリン類；例えば、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、ヒドロキシエチル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、カルボキシメチル- β -シクロデキストリン及びジメチル- β -シクロデキストリン；乳化剤；例えば、2～22、特に10～18の炭素原子を有する飽和及び不飽和の脂肪酸とグリコール、グリセリン、ジエチレングリコール、ペンタエリスリトール、エチルアルコール、ブチルアルコール、オクタデシルアルコールの如き一価の脂肪族アルコール（例えば、アルカノールの如き1～20の炭素原子を有するもの）または多価アルコールとのエステルまたは；ジメチルポリシロキサンの如きシリコーン；及びパイロジェン不含蒸留水が挙げられる。

本発明の薬剤の投与量は疾患の種類、患者の年齢、体重、症状の程度及び投与経路などによっても異なるが、通常、成人一日体重一キログラム当たり有効成分化合物が0.1～500mg、好ましくは0.2～100mgの範囲となる量が適当である。

本発明により、優れた血中コレステロール低下作用及びマクロファージ泡沫化抑制作用を有し、毒性も低く、高脂血症さらには動脈硬化症にすぐれた治療効果を示す長期投与可能な薬剤が提供される。

次に実施例により本発明を説明する。

実施例1

以下に本発明にかかわる化合物の合成例について説明する。

(1) 1, 5-ビス(2-ベンゾイミダゾールチオ)ペンタン(化合物例I-7)の合成

2-メルカプトベンゾイミダゾール45gと1, 5-ジブロモペンタン36g

をエタノール 120 ml に溶かし、湯浴上で 14 時間攪拌還流した。冷却後、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 150 ml で中和した。このとき析出した結晶を濾集し、含水エタノールとアセトニトリルで洗浄した。乾燥後、目的物が 55 g 得られた (収率 99%)。

融点 240-242°C

元素分析 $C_{19}H_{20}N_4S_2$ として

計算値: C、61.92; H、5.47; N、15.21 (%)

実測値: C、61.67; H、5.63; N、14.98 (%)

(2) 1, 6-ビス (2-ベンゾイミダゾイルチオ) ヘキサン (化合物例 IV-1) の合成

(1) と同様にして 2-メルカプトベンゾイミダゾール 30 g と 1, 6-ジブromoヘキサン 27 g より目的物 38 g を得た (収率 99%)。

融点 222-229°C

元素分析 $C_{20}H_{22}N_4S_2$ として

計算値: C、62.79; H、5.80; N、14.65 (%)

実測値: C、62.46; H、5.92; N、14.48 (%)

(3) 1, 8-ビス (2-ベンゾイミダゾイルチオ) オクタン (化合物例 IV-2) の合成

(1) と同様にして 2-メルカプトベンゾイミダゾール 8.2 g と 1, 8-ジブromoオクタン 5.5 g より目的物 8.1 g を得た (収率 99%)。

融点 218-222°C

元素分析 $C_{22}H_{26}N_4S_2$ として

計算値: C、64.35; H、6.38; N、13.65 (%)

実測値: C、64.18; H、6.49; N、13.44 (%)

(4) 1, 4-ビス (2-ベンゾイミダゾイルチオ) ブタン (化合物例 IV-3) の合成

(1) と同様にして 2-メルカプトベンゾイミダゾール 4.5 g と 1, 4-ジブromobutan 3.1 g より目的物 5.0 g を得た (収率 94%)。

融点 274-277°C

元素分析 $C_{18}H_{18}N_4S_2$ として

計算値 : C、60.98 ; H、5.12 ; N、15.81 (%)

実測値 : C、60.77 ; H、5.36 ; N、15.70 (%)

(5) 1, 5-ビス (5-メチル-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物例 I-1) の合成

(1) と同様にして 2-メルカプト-5-メチルベンゾイミダゾール 8.2 g と 1, 5-ジブロモペンタン 5.5 g より目的物 8.1 g を得た (収率 82%)。

融点 161-163°C

元素分析 $C_{21}H_{24}N_4S_2$ として

計算値 : C、63.60 ; H、6.10 ; N、14.13 (%)

実測値 : C、63.42 ; H、6.02 ; N、14.29 (%)

(6) 1, 5-ビス (5-メトキシ-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物例 IV-4) の合成

(1) と同様にして 2-メルカプト-5-メトキシベンゾイミダゾール 3.6 g と 1, 5-ジブロモペンタン 2.2 g より目的物 3.8 g を得た (収率 88%)。

融点 170-172°C

元素分析 $C_{21}H_{24}N_4O_2S_2$ として

計算値 : C、58.85 ; H、5.64 ; N、13.08 (%)

実測値 : C、58.69 ; H、5.49 ; N、13.12 (%)

(7) 1, 5-ビス (5-クロロ-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物例 I-3) の合成

5-クロロ-2-メルカプトベンゾイミダゾール 12 g と 1, 5-ジブロモペンタン 7.45 g をエタノール 200 ml に溶かし、湯浴上で 12 時間攪拌還流した。冷却後、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 35 ml で中和した。このとき油状物が析出したので、水 200 ml を加え、水層をデカントして除去した。油状物をアセトニトリル 500 ml の分散させ、塩酸 60 ml を加えて 2 時間攪拌した。生成した結晶を濾集しアセトニトリルで洗浄した。乾燥後、目的物が 2 塩酸塩として 32 g 得られた (収率 91%)。

融点 182-188℃

元素分析 $C_{19}H_{20}N_4S_2Cl_4$ として

計算値: C、44.72; H、3.95; N、10.98 (%)

実測値: C、44.51; H、3.73; N、10.75 (%)

(8) 1, 5-ビス(5-ニトロ-2-ベンゾイミダゾイルチオ)ペンタン(化合物例IV-5)の合成

(1)と同様にして5-ニトロ-2-メルカプトベンゾイミダゾール1.95gと1, 5-ジブロモペンタン1.1gより目的物1.0gを得た(収率42%)。

融点 ~300℃(分解)

元素分析 $C_{19}H_{18}N_6O_4S_2$ として

計算値: C、43.82; H、3.96; N、15.72 (%)

実測値: C、43.66; H、3.82; N、15.56 (%)

(9) 1, 5-ビス(5-エトキシカルボニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ)ペンタン(化合物例IV-6)の合成

(7)と同様にして5-エトキシカルボニル-2-メルカプトベンゾイミダゾール2.24gと1, 5-ジブロモペンタン1.1gより目的物を2塩酸塩として2.1gを得た(収率72%)。

融点 176-180℃

元素分析 $C_{25}H_{30}N_4O_4S_2Cl_2$ として

計算値: C、51.28; H、5.16; N、9.57 (%)

実測値: C、51.03; H、5.06; N、9.39 (%)

(10) 1, 5-ビス(5-スルファモイル-2-ベンゾイミダゾイルチオ)ペンタン(化合物例IV-7)の合成

(1)と同様にして5-スルファモイル-2-メルカプトベンゾイミダゾール2.3gと1, 5-ジブロモペンタン1.1gより目的物2.25gを得た(収率86%)。

融点 181-184℃

元素分析 $C_{19}H_{22}N_6O_4S_4$ として

計算値: C、43.33; H、4.21; N、15.96 (%)

実測値：C、43.12；H、4.10；N、15.73（%）

（11）1，5－ビス（5－プロパンアミド－2－ベンゾイミダゾイルチオ）ペンタン（化合物例IV－8）の合成

5－アミノ－2－メルカプトベンゾイミダゾール16.5gをジメチルアセトアミド40mlとアセトニトリル70mlに懸濁させ、50℃でプロピオニルクロライド9.8gを滴下した。さらに50℃で2時間攪拌した後に、水50mlを加え、2N水酸化ナトリウム水溶液70mlで中和して得られる結晶を濾集した。結晶を水洗後乾燥して17gの2－メルカプト－5－プロパンアミドベンゾイミダゾールを得た（収率77%）。

さらに（1）と同様にして2－メルカプト－5－プロパンアミドベンゾイミダゾール4.4gと1，5－ジブロモペンタン2.2gより目的物3.7gを得た（収率71%）。

融点 160－163℃

元素分析 $C_{25}H_{30}N_3O_2S_2$ として

計算値：C、58.80；H、5.92；N、16.46（%）

実測値：C、58.63；H、5.86；N、16.33（%）

（12）1，5－ビス（5－オクタンアミド－2－ベンゾイミダゾイルチオ）ペンタン（化合物例IV－9）の合成

5－アミノ－2－メルカプトベンゾイミダゾール8.3gをジメチルアセトアミド20mlとアセトニトリル35mlに懸濁させ、50℃でオクタノイルクロライド8.5gを滴下した。さらに50℃で2時間攪拌した後に、水20mlを加え析出した結晶を濾集した。結晶を水洗後乾燥して12.8gの2－メルカプト－5－オクタンアミドベンゾイミダゾールを得た（収率88%）。

さらに（1）と同様にして2－メルカプト－5－オクタンアミドベンゾイミダゾール2.9gと1，5－ジブロモペンタン1.1gより目的物5.2gを得た（収率80%）。

融点 132－135℃

元素分析 $C_{35}H_{50}N_3O_2S_2$ として

計算値：C、64.58；H、7.74；N、12.29（%）

実測値：C、64.42；H、7.65；N、12.73（％）

（13）1，5－ビス（5－メタンスルファオンアミド－2－ベンゾイミダゾイルチオ）ペンタン（化合物例IV－10）の合成

（1）と同様にして5－メタンスルファオンアミド－2－メルカプトベンゾイミダゾール2.4 gと1，5－ジブロモペンタン1.1 gより目的物2.2 gを得た（収率80％）。

融点 168－172℃

元素分析 $C_{21}H_{28}N_6O_4S_4$ として

計算値：C、45.47；H、4.72；N、15.15（％）

実測値：C、45.22；H、4.61；N、15.28（％）

（14）1，5－ビス（5－オクタンスルファオンアミド－2－ベンゾイミダゾイルチオ）ペンタン（化合物例IV－11）の合成

（1）と同様にして5－オクタンスルファオンアミド－2－メルカプトベンゾイミダゾール3.0 gと1，5－ジブロモペンタン1.1 gより目的物2.2 gを得た（収率80％）。

融点 153－156℃

元素分析 $C_{33}H_{52}N_6O_4S_4$ として

計算値：C、56.12；H、7.00；N、11.22（％）

実測値：C、55.96；H、6.87；N、11.12（％）

（15）1，5－ビス（5－シアノ－2－ベンゾイミダゾイルチオ）ペンタン（化合物例IV－12）の合成

（1）と同様にして5－シアノ－2－メルカプトベンゾイミダゾール1.8 gと1，5－ジブロモペンタン1.1 gより目的物1.9 gを得た（収率91％）。

融点 172－175℃

元素分析 $C_{21}H_{18}N_6S_2$ として

計算値：C、60.26；H、4.34；N、20.08（％）

実測値：C、59.99；H、4.17；N、19.93（％）

（16）1，5－ビス（5－クロロ－6－トリフルオロメチル－2－ベンゾイミダゾイルチオ）ペンタン（化合物例I－6）の合成

(1)と同様にして5-クロロ-6-トリフルオロメチル-2-メルカプトベンゾイミダゾール2.5 gと1, 5-ジブロモペンタン1.1 gより目的物2.1 gを得た(収率69%)。

融点 159-163℃

(17) 1, 5-ビス(5, 6-ジメチル-2-ベンゾイミダゾイルチオ)ペンタン(化合物例I-2)の合成

(1)と同様にして2-メルカプト-5, 6-ジメチルベンゾイミダゾール3.6 gと1, 5-ジブロモペンタン2.5 gより目的物3.9 gを得た(収率93%)。

融点 188-191℃

元素分析 $C_{23}H_{28}N_4S_2$ として

計算値: C、65.05; H、6.65; N、13.20 (%)

実測値: C、65.20; H、6.52; N、13.36 (%)

(18) 1, 5-ビス(5, 6-ジクロロ-2-ベンゾイミダゾイルチオ)ペンタン(化合物例I-4)の合成

(1)と同様にして2-メルカプト-5, 6-ジクロロベンゾイミダゾール4.4 gと1, 5-ジブロモペンタン2.5 gより目的物4.6 gを得た(収率91%)。

融点 213-217℃

元素分析 $C_{19}H_{16}N_4S_2Cl_4$ として

計算値: C、45.07; H、3.19; N、11.07 (%)

実測値: C、44.89; H、3.17; N、10.93 (%)

(19) 1, 8-ビス(5, 6-ジクロロ-2-ベンゾイミダゾイルチオ)オクタン(化合物例I-5)の合成

(1)と同様にして2-メルカプト-5, 6-ジクロロベンゾイミダゾール2.2 gと1, 8-ジブロモオクタン1.36 gより目的物4.9 gを得た(収率90%)。

融点 172-174℃

元素分析 $C_{22}H_{22}N_4S_2Cl_4$ として

計算値：C、48.18；H、4.04；N、10.22（％）

実測値：C、47.97；H、3.93；N、10.03（％）

(20) 1, 4-ビス(2-ベンゾイミダゾイルチオメチル) ベンゼン (化合物例IV-13) の合成

(1) と同様にして2-メルカプト-ベンゾイミダゾール3.0 gとp-キシリレンジクロライド1.66 gより目的物3.8 gを得た(収率95％)。

融点 267-270℃

元素分析 $C_{22}H_{18}N_4S_2$ として

計算値：C、65.64；H、4.51；N、13.92（％）

実測値：C、65.45；H、4.47；N、13.83（％）

(21) 1, 3-ビス(2-ベンゾイミダゾイルチオメチル) ベンゼン (化合物例IV-14) の合成

(1) と同様にして2-メルカプト-ベンゾイミダゾール3.0 gとm-キシリレンジブロマイド3.0 gより目的物3.88 gを得た(収率97％)。

融点 227-229℃

元素分析 $C_{22}H_{18}N_4S_2$ として

計算値：C、65.64；H、4.51；N、13.92（％）

実測値：C、65.49；H、4.42；N、13.79（％）

(22) 1, 5-ビス(1-アセチル-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物例II-1) の合成

1, 5-ビス(2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン0.92 gをジメチルアセトアミド4 mlとアセトニトリル7 mlおよびトリエチルアミン0.84 mlに懸濁させ50℃でアセチルクロライド0.4 mlを滴下した。2時間50℃で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル10 mlと水4 mlを添加し、析出した結晶を濾集した。アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物1.0 gを得た(収率86％)。

融点 140-142℃

元素分析 $C_{23}H_{24}N_4O_2S_2$ として

計算値：C、61.10；H、5.35；N、12.38（％）

実測値：C、61.02；H、5.42；N、12.16（％）

（23）1，5－ビス（1－プロピオニル－2－ベンゾイミダゾイルチオ）ペンタン（化合物例II－2）の合成

1，5－ビス（2－ベンゾイミダゾイルチオ）ペンタン0.92gをジメチルアセトアミド4mlとアセトニトリル7mlおよびトリエチルアミン0.84mlに懸濁させ50℃でプロピオニルクロライド0.48mlを滴下した。2時間50℃で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル10mlと水4mlを添加し、析出した結晶を濾集した。アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物0.9gを得た（収率75％）。

融点 109－111℃

元素分析 $C_{25}H_{28}N_4O_2S_2$ として

計算値：C、62.47；H、5.87；N、11.66（％）

実測値：C、62.34；H、5.99；N、11.54（％）

（24）1，5－ビス（1－オクタノイル－2－ベンゾイミダゾイルチオ）ペンタン（化合物例II－3）の合成

1，5－ビス（2－ベンゾイミダゾイルチオ）ペンタン0.92gをジメチルアセトアミド4mlとアセトニトリル8mlおよびトリエチルアミン0.84mlに懸濁させ50℃でオクタノイルクロライド0.94mlを滴下した。4時間50℃で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル10mlと水4mlを添加し、析出した結晶を濾集した。アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物1.5gを得た（収率97％）。

融点 80－82℃

元素分析 $C_{35}H_{48}N_4O_2S_2$ として

計算値：C、67.56；H、7.61；N、8.92（％）

実測値：C、67.70；H、7.79；N、9.03（％）

（25）1，5－ビス（1－（2－エチルヘキサノイル）－2－ベンゾイミダゾイルチオ）ペンタン（化合物例II－4）の合成

1，5－ビス（2－ベンゾイミダゾイルチオ）ペンタン0.92gをジメチルアセトアミド4mlとアセトニトリル7mlおよびトリエチルアミン0.84

mlに懸濁させ50℃で2-エチルヘキサノイルクロライド1.15mlを滴下した。3時間50℃で攪拌した後に冷却し、水24mlを添加し、析出した油状物を酢酸エチルで抽出した。2回水洗後有機層を分離し、減圧下に溶媒を溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製した(シリカゲル70g、溶媒クロロホルム)ところ、目的物を油状物として1.5g得た(収率97%)。

(26) 1,5-ビス(1-フェニルアセチル-2-ベンゾイミダゾイルチオ)ペンタン(化合物例II-5)の合成

1,5-ビス(2-ベンゾイミダゾイルチオ)ペンタン0.92gをジメチルアセトアミド4mlとアセトニトリル8mlおよびトリエチルアミン0.84mlに懸濁させ50℃でフェニルアセチルクロライド0.73mlを滴下した。2時間50℃で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル10mlと水4mlを添加し、析出した結晶を濾集した。アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物0.88gを得た(収率58%)。

融点 139-140℃

元素分析 $C_{33}H_{32}N_4O_2S_2$ として

計算値: C、69.51; H、5.33; N、9.27(%)

実測値: C、69.37; H、5.25; N、9.34(%)

(27) 1,5-ビス(1-(4-クロロベンゾイル)-2-ベンゾイミダゾイルチオ)ペンタン(化合物例II-6)の合成

1,5-ビス(2-ベンゾイミダゾイルチオ)ペンタン0.92gをジメチルアセトアミド4mlとアセトニトリル7mlおよびトリエチルアミン0.84mlに懸濁させ50℃で4-クロロベンゾイルクロライド0.70mlを滴下した。2時間50℃で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル10mlと水20mlを添加し、析出した油状物を集め、アセトニトリル+エタノールより晶析した。結晶を濾集し、アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物1.28gを得た(収率79%)。

融点 74-76℃

元素分析 $C_{33}H_{26}N_4O_2S_2Cl_2$ として

計算値: C、61.39; H、3.82; N、8.68(%)

実測値：C、61.24；H、3.93；N、8.53（％）

(28) 1, 5-ビス(1-エトキシカルボニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ)ペンタン(化合物例II-7)の合成

1, 5-ビス(2-ベンゾイミダゾイルチオ)ペンタン0.92gをジメチルアセトアミド4mlとアセトニトリル7mlおよびトリエチルアミン0.84mlに懸濁させ50℃でクロル炭酸エチル0.71mlを滴下した。2時間50℃で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル10mlと水4mlを添加し、析出した結晶を濾集した。アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物1.3gを得た(収率100%)。

融点 72-74℃

元素分析 $C_{25}H_{28}N_4O_4S_2$ として

計算値：C、58.57；H、5.51；N、10.93（％）

実測値：C、58.43；H、5.62；N、11.14（％）

(29) 1, 5-ビス(1-ジメチルカルバモイル-2-ベンゾイミダゾイルチオ)ペンタン(化合物例II-8)の合成

1, 5-ビス(2-ベンゾイミダゾイルチオ)ペンタン0.92gをジメチルアセトアミド4mlとアセトニトリル7mlおよびトリエチルアミン0.84mlに懸濁させ50℃でジメチルカルバモイルクロライド0.51mlを滴下した。3時間50℃で攪拌した後に冷却し、水20mlを添加し、析出した油状物を酢酸エチルで抽出した。水洗後減圧下に溶媒を溜去し、残渣を熱アセトニトリルより晶析した。結晶を濾集し、アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物0.4gを得た(収率31%)。

融点 245-247℃

元素分析 $C_{25}H_{30}N_4O_2S_2$ として

計算値：C、58.80；H、5.92；N、16.46（％）

実測値：C、58.74；H、5.89；N、16.54（％）

(30) 1, 4-ビス(1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ)ブタン(化合物例II-9)の合成

1, 4-ビス(2-ベンゾイミダゾイルチオ)ブタン0.36gをジメチルア

セトアミド2 mlとアセトニトリル4 mlおよびトリエチルアミン0.35 mlに懸濁させ50℃でプロピオニルクロライド0.2 mlを滴下した。2時間50℃で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル5 mlと水2 mlを添加し、析出した結晶を濾集し、アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物0.36 gを得た(収率77%)。

融点 126-129℃

元素分析 $C_{24}H_{26}N_4O_2S_2$ として

計算値: C、61.77; H、5.62; N、12.01 (%)

実測値: C、61.54; H、5.49; N、11.84 (%)

(31) 1, 6-ビス(1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ)ヘキサン(化合物例II-10)の合成

1, 6-ビス(2-ベンゾイミダゾイルチオ)ヘキサン0.38 gをジメチルアセトアミド2 mlとアセトニトリル4 mlおよびトリエチルアミン0.35 mlに懸濁させ50℃でプロピオニルクロライド0.2 mlを滴下した。2時間50℃で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル5 mlと水2 mlを添加し、析出した結晶を濾集し、アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物0.34 gを得た(収率69%)。

融点 98-101℃

元素分析 $C_{26}H_{30}N_4O_2S_2$ として

計算値: C、63.13; H、6.11; N、11.32 (%)

実測値: C、63.33; H、5.98; N、11.44 (%)

(32) 1, 8-ビス(1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ)オクタン(化合物例II-11)の合成

1, 8-ビス(2-ベンゾイミダゾイルチオ)オクタン0.62 gをジメチルアセトアミド3 mlとアセトニトリル5 mlおよびトリエチルアミン0.55 mlに懸濁させ50℃でプロピオニルクロライド0.29 mlを滴下した。2時間50℃で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル7 mlと水5 mlを添加し、析出した結晶を濾集し、アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物0.60 gを得た(収率77%)。

融点 93-94℃

元素分析 $C_{28}H_{34}N_4O_2S_2$ として

計算値: C、64.33; H、6.56; N、10.72 (%)

実測値: C、64.21; H、6.48; N、10.64 (%)

(33) 1, 4-ビス(1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオメチル)ベンゼン (化合物例 II-12) の合成

1, 4-ビス(2-ベンゾイミダゾイルチオメチル)ベンゼン 0.4 g をジメチルアセトアミド 2 ml とアセトニトリル 4 ml およびトリエチルアミン 0.34 ml に懸濁させ 50℃ でプロピオニルクロライド 0.2 ml を滴下した。2時間 50℃ で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル 5 ml と水 2 ml を添加し、析出した結晶を濾集し、アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物 0.42 g を得た (収率 92%)。

融点 220-223℃

元素分析 $C_{28}H_{26}N_4O_2S_2$ として

計算値: C、65.34; H、5.09; N、10.88 (%)

実測値: C、65.15; H、4.98; N、10.62 (%)

(34) 1, 3-ビス(1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオメチル)ベンゼン (化合物例 II-13) の合成

1, 3-ビス(2-ベンゾイミダゾイルチオメチル)ベンゼン 0.4 g をジメチルアセトアミド 2 ml とアセトニトリル 4 ml およびトリエチルアミン 0.34 ml に懸濁させ 50℃ でプロピオニルクロライド 0.2 ml を滴下した。2時間 50℃ で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル 5 ml と水 2 ml を添加し、析出した結晶を濾集し、アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物 0.45 g を得た (収率 99%)。

融点 193-195℃

元素分析 $C_{28}H_{26}N_4O_2S_2$ として

計算値: C、65.34; H、5.09; N、10.88 (%)

実測値: C、65.41; H、5.12; N、10.73 (%)

(35) 1, 5-ビス(5, 6-ジクロロ-1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物例 II-14) の合成

1, 5-ビス(5, 6-ジクロロ-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン 0.6 g をジメチルアセトアミド 2.5 ml とアセトニトリル 5 ml およびトリエチルアミン 0.44 ml に懸濁させ 50℃ でプロピオニルクロライド 0.23 ml を滴下した。4 時間 50℃ で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル 7 ml と水 3 ml を添加し、析出した結晶を濾集した。アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物 0.6 g を得た (収率 95%)。

融点 136-138℃

元素分析 $C_{25}H_{24}N_4O_2S_2Cl_4$ として

計算値: C、48.55; H、3.91; N、9.06 (%)

実測値: C、48.37; H、3.82; N、8.91 (%)

(36) 1, 5-ビス(5, 6-ジメチル-1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物例 II-15) の合成

1, 5-ビス(5, 6-ジメチル-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン 0.64 g をジメチルアセトアミド 3 ml とアセトニトリル 5 ml およびトリエチルアミン 0.5 ml に懸濁させ 50℃ でプロピオニルクロライド 0.29 ml を滴下した。3 時間 50℃ で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル 7 ml と水 3 ml を添加し、析出した結晶を濾集した。アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物 0.65 g を得た (収率 81%)。

融点 143-144℃

元素分析 $C_{29}H_{36}N_4O_2S_2$ として

計算値: C、64.89; H、6.76; N、10.44 (%)

実測値: C、64.98; H、6.81; N、10.28 (%)

(37) 1-(5-クロロ-1-プロピオニル-6-トリフルオロメチル-2-ベンゾイミダゾイルチオ)-5-(6-クロロ-1-プロピオニル-5-トリフルオロメチル-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物例 II-16) の合成

1, 5-ビス(5-クロロ-6-トリフルオロメチル-2-ベンゾイミダゾイ

ルチオ) ペンタン 0.57 g をジメチルアセトアミド 2 ml とアセトニトリル 4 ml およびトリエチルアミン 0.34 ml に懸濁させ 50℃ でプロピオニルクロライド 0.2 ml を滴下した。3 時間 50℃ で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル 5 ml と水 3 ml を添加し、析出した結晶を濾集した。アセトニトリルで洗浄し、乾燥後目的物 0.55 g を得た (収率 80%)。

融点 111-114℃

(38) 1-(5-メチル-1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ)-5-(6-メチル-1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物例 II-17) の合成

1, 5-ビス (5-メチル-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン 0.59 g をジメチルアセトアミド 3.5 ml とアセトニトリル 7 ml およびトリエチルアミン 0.5 ml に懸濁させ 50℃ でプロピオニルクロライド 0.29 ml を滴下した。1.5 時間 50℃ で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル 7 ml と水 3 ml を添加し、析出した結晶を濾集し、アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物 0.60 g を得た (収率 79%)。

融点 105-108℃

元素分析 $C_{27}H_{32}N_4O_2S_2$ として

計算値: C、63.75; H、6.34; N、11.06 (%)

実測値: C、63.61; H、6.22; N、10.89 (%)

(39) 1-(5-メトキシ-1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ)-5-(6-メトキシ-1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物例 II-18) の合成

1, 5-ビス (5-メトキシ-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン 0.64 g をジメチルアセトアミド 3.5 ml とアセトニトリル 7 ml およびトリエチルアミン 0.5 ml に懸濁させ 50℃ でプロピオニルクロライド 0.29 ml を滴下した。1.5 時間 50℃ で攪拌した後に冷却し、水 10 ml を添加し、析出した油状物を酢酸エチルで抽出した。水洗後減圧下で溶媒を溜去し、残渣をアセトニトリルより晶析した。結晶を濾集し、アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物 0.52 g を得た (収率 64%)。

融点 103-106℃

元素分析 $C_{27}H_{32}N_4O_4S_2$ として

計算値: C、59.97; H、5.97; N、10.36 (%)

実測値: C、59.69; H、5.84; N、10.23 (%)

(40) 1-(5-プロパンアミド-1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ)-5-(6-プロパンアミド-1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物例 II-19) の合成

1, 5-ビス(5-プロパンアミド-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン 0.6 g をジメチルアセトアミド 3 ml とアセトニトリル 6 ml およびトリエチルアミン 0.6 ml に懸濁させ 50℃ でプロピオニルクロライド 0.33 ml を滴下した。1時間 50℃ で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル 5 ml と水 5 ml を添加し、析出した結晶を濾集した。アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物 0.58 g を得た (収率 89%)。

融点 109-112℃

元素分析 $C_{31}H_{38}N_6O_4S_2$ として

計算値: C、59.78; H、6.15; N、13.50 (%)

実測値: C、59.66; H、6.09; N、13.21 (%)

(41) 1-(5-クロロ-1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ)-5-(6-クロロ-1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物例 II-20) の合成

1, 5-ビス(5-クロロ-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン・2塩酸塩 0.51 g をジメチルアセトアミド 3 ml とアセトニトリル 6 ml およびトリエチルアミン 0.65 ml に懸濁させ 50℃ でプロピオニルクロライド 0.2 ml を滴下した。1.5時間 50℃ で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル 7 ml と水 3 ml を添加し、析出した結晶を濾集し、アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物 0.4 g を得た (収率 81%)。

融点 95-98℃

元素分析 $C_{25}H_{26}N_4O_2S_2Cl_2$ として

計算値: C、54.39; H、4.77; N、10.20 (%)

実測値：C、54.18；H、4.62；N、10.04（％）

（42）1-（5-エトキシカルボニル-1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ）-5-（6-エトキシカルボニル-1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ）ペンタン（化合物例II-21）の合成

1, 5-ビス（5-エトキシカルボニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ）ペンタン・2塩酸塩0.58gをジメチルアセトアミド3mlとアセトニトリル6mlおよびトリエチルアミン0.65mlに懸濁させ50℃でプロピオニルクロライド0.2mlを滴下した。2時間50℃で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル7mlと水3mlを添加し、析出した結晶を濾集し、アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物0.52gを得た（収率83％）。

融点 83-86℃

元素分析 $C_{31}H_{38}N_4O_6S_2$ として

計算値：C、59.59；H、5.81；N、8.97（％）

実測値：C、59.42；H、5.79；N、8.81（％）

（43）1-（1-プロピオニル-5-スルファモイル-2-ベンゾイミダゾイルチオ）-5-（1-プロピオニル-6-スルファモイル-2-ベンゾイミダゾイルチオ）ペンタン（化合物例II-22）の合成

1, 5-ビス（5-スルファモイル-2-ベンゾイミダゾイルチオ）ペンタン0.52gをジメチルアセトアミド3mlとアセトニトリル6mlおよびトリエチルアミン0.33mlに懸濁させ50℃でプロピオニルクロライド0.2mlを滴下した。1.5時間50℃で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル7mlと水3mlを添加し、析出した結晶を濾集し、アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物0.56gを得た（収率88％）。

融点 141-146℃

元素分析 $C_{26}H_{30}N_4O_6S_4$ として

計算値：C、47.00；H、4.73；N、13.16（％）

実測値：C、46.86；H、4.68；N、13.01（％）

（44）1-（5-メタン sulfon アミド-1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ）-5-（6-メタン sulfon アミド-1-プロピオニル-2

ーベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物例 I I-23) の合成

1, 5-ビス (5-メタン磺オンアミド-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン 0.55 g をジメチルアセトアミド 3 ml とアセトニトリル 6 ml およびトリエチルアミン 0.33 ml に懸濁させ 50℃ でプロピオニルクロライド 0.2 ml を滴下した。2 時間 50℃ で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル 7 ml と水 3 ml を添加し、析出した結晶を濾集し、アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物 0.58 g を得た (収率 87%)。

融点 138-140℃

元素分析 $C_{27}H_{34}N_6O_6S_4$ として

計算値: C、48.63; H、5.14; N、12.61 (%)

実測値: C、48.75; H、5.22; N、12.42 (%)

(45) 1-(5-シアノ-1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ)-5-(6-シアノ-1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物例 I I-24) の合成

1, 5-ビス (5-シアノ-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン 0.42 g をジメチルアセトアミド 3 ml とアセトニトリル 6 ml およびトリエチルアミン 0.33 ml に懸濁させ 50℃ でプロピオニルクロライド 0.2 ml を滴下した。2 時間 50℃ で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル 7 ml と水 3 ml を添加し、析出した結晶を濾集し、アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物 0.42 g を得た (収率 79%)。

融点 128-131℃

元素分析 $C_{27}H_{26}N_6O_2S_2$ として

計算値: C、61.11; H、4.94; N、15.84 (%)

実測値: C、60.97; H、4.87; N、15.68 (%)

(46) 1-(5-オクタンアミド-1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ)-5-(6-オクタンアミド-1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物例 I I-25) の合成

1, 5-ビス (5-オクタンアミド-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン 0.65 g をジメチルアセトアミド 3 ml とアセトニトリル 6 ml およびトリエ

チルアミン 0.6 ml に懸濁させ 50℃ でプロピオニルクロライド 0.33 ml を滴下した。1 時間 50℃ で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル 5 ml と水 5 ml を添加し、析出した結晶を濾集した。アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物 0.65 g を得た (収率 87%)。

融点 122-126℃

元素分析 $C_{41}H_{58}N_6O_4S_2$ として

計算値: C、64.53; H、7.77; N、11.02 (%)

実測値: C、64.33; H、7.68; N、11.08 (%)

(47) 1-(5-オクタンスルホンアミド-1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ)-5-(6-オクタンスルホンアミド-1-プロピオニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物例 II-26) の合成

1, 5-ビス(5-オクタンスルホンアミド-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン 0.75 g をジメチルアセトアミド 3 ml とアセトニトリル 6 ml およびトリエチルアミン 0.33 ml に懸濁させ 50℃ でプロピオニルクロライド 0.2 ml を滴下した。2 時間 50℃ で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル 7 ml と水 3 ml を添加し、析出した結晶を濾集し、アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物 0.65 g を得た (収率 76%)。

融点 147-150℃

元素分析 $C_{41}H_{52}N_6O_6S_4$ として

計算値: C、57.04; H、7.24; N、9.74 (%)

実測値: C、57.21; H、7.08; N、9.63 (%)

(48) 1, 5-ビス(1-メタンスルフォニル-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物例 II-27) の合成

1, 5-ビス(2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン 0.74 g をジメチルアセトアミド 4 ml とアセトニトリル 7 ml およびトリエチルアミン 0.67 ml に懸濁させ 15℃ でメタンスルフォニルクロライド 0.35 ml を滴下した。12 時間 20℃ で攪拌した後に冷却し、アセトニトリル 10 ml と水 4 ml を添加し、析出した結晶を濾集した。アセトニトリルで洗浄後乾燥して目的物 0.78 g を得た (収率 74%)。

融点 140-142℃

元素分析 $C_{21}H_{24}N_4O_4S_4$ として

計算値: C、48.07; H、4.61; N、10.68 (%)

実測値: C、47.86; H、4.47; N、10.56 (%)

(49) 1, 5-ビス(1-メチル-2-ベンゾイミダゾイルチオ)ペンタン
(化合物例 II-28) の合成

1, 5-ビス(2-ベンゾイミダゾイルチオ)ペンタン0.92 gとメチルア
イオダイド0.78 g、炭酸カリウム1.04 gをジメチルフォルムアミド7
mlに加え、30℃で6.5時間攪拌した。冷却後水10mlを加え、2N塩酸
で中和した。析出した結晶を濾集し、水、アセトニトリルの順に洗浄した。乾燥
後目的物0.8 gを得た(収率81%)。

融点 104-106℃

元素分析 $C_{21}H_{24}N_4S_2$ として

計算値: C、63.60; H、6.10; N、14.13 (%)

実測値: C、63.45; H、6.23; N、15.36 (%)

(50) 1, 5-ビス(1-プロピル-2-ベンゾイミダゾイルチオ)ペンタン
(化合物例 II-29) の合成

1, 5-ビス(2-ベンゾイミダゾイルチオ)ペンタン0.92 gとプロピル
ブロマイド0.68 g、炭酸カリウム1.04 gをジメチルフォルムアミド7
mlに加え、30℃で7時間攪拌した。冷却後水10mlを加え、2N塩酸で中
和した。析出した油状物を酢酸エチルで抽出し、2回水洗した。減圧で溶媒を溜
去した後にシリカゲルカラムクロマトで分離精製し(シリカゲル30 g、溶媒:
クロロフォルム)、目的物を油状物として0.8 g得た(収率71%)。

(51) 1, 5-ビス(1-オクチル-2-ベンゾイミダゾイルチオ)ペンタン
(化合物例 II-30) の合成

1, 5-ビス(2-ベンゾイミダゾイルチオ)ペンタン0.92 gとオクチル
ブロマイド1.06 g、炭酸カリウム1.04 gをジメチルフォルムアミド7
mlに加え、30℃で7時間攪拌した。冷却後水10mlを加え、2N塩酸で中
和した。析出した油状物を酢酸エチルで抽出し、2回水洗した。減圧で溶媒を溜

去した後にシリカゲルカラムクロマトで分離精製し（シリカゲル35g、溶媒：クロロフォルム）、目的物を油状物として1.38g得た（収率93%）。

（52）1, 5-ビス（1-（2-エチルヘキシル）-2-ベンゾイミダゾイルチオ）ペンタン（化合物例II-31）の合成

1, 5-ビス（2-ベンゾイミダゾイルチオ）ペンタン0.74gと2-エチルヘキシルブロマイド0.85g、炭酸カリウム0.83gをジメチルフォルムアミド7mlに加え、50℃で18時間攪拌した。冷却後水10mlを加え、2N塩酸で中和した。析出した油状物を酢酸エチルで抽出し、2回水洗した。減圧で溶媒を溜去した後にシリカゲルカラムクロマトで分離精製し（シリカゲル100g、溶媒：クロロフォルム）、目的物を油状物として0.9g得た（収率76%）。

（53）1, 5-ビス（1-ベンジル-2-ベンゾイミダゾイルチオ）ペンタン（化合物例II-32）の合成

1, 5-ビス（2-ベンゾイミダゾイルチオ）ペンタン0.74gとベンジルブロマイド0.75g、炭酸カリウム0.83gをジメチルフォルムアミド7mlに加え、30℃で7時間攪拌した。冷却後水10mlを加え、2N塩酸で中和した。析出した油状物を酢酸エチルで抽出し、2回水洗した。減圧で溶媒を溜去した後にアセトニトリルより晶析して目的物の結晶0.82gを得た（収率75%）。

融点 111-113℃

元素分析 $C_{33}H_{32}N_4S_2$ として

計算値：C、72.22；H、5.88；N、10.21（%）

実測値：C、71.95；H、5.76；N、10.07（%）

（54）1, 5-ビス（5, 6-ジクロロ-1-メチル-2-ベンゾイミダゾイルチオ）ペンタン（化合物例II-33）の合成

1, 5-ビス（5, 6-ジクロロ-2-ベンゾイミダゾイルチオ）ペンタン0.60gとメチルアイオダイド0.37g、炭酸カリウム0.50gをジメチルフォルムアミド5mlに加え、30℃で8時間攪拌した。冷却後水10mlを加え、2N塩酸で中和した。析出した結晶を濾集し、アセトニトリルで洗浄し、

目的物の結晶 0.63 g を得た (収率 98%)。

融点 141°C - 144°C

元素分析 $C_{21}H_{20}N_4S_2Cl_4$ として

計算値: C、47.20; H、3.77; N、10.49 (%)

実測値: C、47.08; H、3.69; N、10.33 (%)

(55) 1, 5-ビス (5, 6-ジクロロ-1-プロピル-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物例 II-34) の合成

1, 5-ビス (5, 6-ジクロロ-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン 0.60 g とプロピルブロマイド 0.32 g、炭酸カリウム 0.50 g をジメチルフォルムアミド 5 ml に加え、30°C で 24 時間攪拌した。冷却後水 10 ml を加え、2 N 塩酸で中和した。析出した油状物を酢酸エチルで抽出し、水洗後減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで分離精製し (シリカゲル 30 g、溶媒: クロロフォルム)、目的物を油状物として 0.55 g 得た (収率 78%)。

(56) 1, 8-ビス (1-メチル-2-ベンゾイミダゾイルチオ) オクタン (化合物例 II-35) の合成

1, 8-ビス (2-ベンゾイミダゾイルチオ) オクタン 0.62 g とメチルアイオダイド 0.47 g、炭酸カリウム 0.62 g をジメチルフォルムアミド 10 ml に加え、30°C で 12 時間攪拌した。冷却後水 10 ml を加え、2 N 塩酸で中和した。析出した結晶を濾集し、アセトニトリルで洗浄し、目的物の結晶 0.58 g を得た (収率 88%)。

融点 117 - 118°C

元素分析 $C_{24}H_{30}N_4S_2$ として

計算値: C、65.71; H、6.89; N、12.78 (%)

実測値: C、65.54; H、6.71; N、12.56 (%)

(57) 1 - (1-メチル-5-ニトロ-2-ベンゾイミダゾイルチオ) - 5 - (1-メチル-6-ニトロ-2-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物例 II-36) の合成

1, 5-ビス (5-ニトロ-ベンゾイミダゾイルチオ) ペンタン 0.32 g と

メチルアイオダイド 0.27 g、炭酸カリウム 0.45 g をジメチルフォルムアミド 5 ml に加え、40℃で48時間攪拌した。水 10 ml を加え、2 N 塩酸で中和した。析出した油状物をデカントして水で洗い、残渣をアセトニトリルより晶析して目的物の結晶 1.6 g を得た（収率 47 %）。

融点 158-185℃

なお、本結晶は表記化合物以外にニトロ基が5位、5位に付いたものと、6位、6位に付いたものとの分離困難な混合物であった。

実施例 2

1) 化合物 (1) の合成

2-メルカプトベンゾイミダゾール 3.0 g とジエチレングリコールジ-p-トシラート 3.94 g をアセトニトリル 35 ml に懸濁させ、窒素気流下 50~70℃で15時間攪拌した。冷却後、水を加えて沈澱物を溶解した後に 2 N : NaOH で中和した。析出した結晶を濾集し、アセトニトリルで取り出し洗いを行なって目的物 (1) を 2.2 g 得た（収率 59 %）。

融点 230-232℃

元素分析 $C_{18}H_{18}N_4O_1S_2$ として

計算値：C、58.35；H、4.90；N、15.13（%）

実測値：C、58.21；H、4.78；N、15.25（%）

2) 化合物 (2) の合成

化合物 (1) 0.68 g を DMAc 3 ml、アセトニトリル 5 ml およびトリエチルアミン 0.8 ml に溶かし、50℃でプロピオン酸クロライド 0.21 g をゆっくりと加えた。1時間攪拌した後に冷却し、アセトニトリル 10 ml と水 4 ml を添加し、析出した結晶を濾集し、アセトニトリルで洗浄して目的物 (2) を 0.74 g（収率 84 %）。融点 148-149℃

元素分析 $C_{24}H_{26}N_4O_3S_2$ として

計算値：C、59.73；H、5.43；N、11.61（%）

実測値：C、59.55；H、5.38；N、11.46（%）

3) 化合物 (3) の合成

合成例 2) と同様にして、化合物 (1) 0.44 g と酪酸クロライド 0.31

gより目的物(3)を0.42g得た(収率69%)。

融点 111-113°C

元素分析 $C_{26}H_{30}N_4O_3S_2$ として

計算値: C、61.15; H、5.92; N、10.97 (%)

実測値: C、60.98; H、5.89; N、11.06 (%)

4) 化合物(4)の合成

合成例2)と同様にして、化合物(1) 0.44gとカプロン酸クロライド 0.34gより目的物(4)を0.46g得た(収率76%)。

融点 69-71°C

元素分析 $C_{28}H_{34}N_4O_3S_2$ として

計算値: C、62.42; H、6.36; N、10.40 (%)

実測値: C、62.23; H、6.21; N、10.57 (%)

5) 化合物(5)の合成

合成例2)と同様にして、化合物(1) 0.44gと吉草酸クロライド 0.40gより目的物(5)を0.55g得た(収率82%)。

融点 92-93°C

元素分析 $C_{30}H_{38}N_4O_3S_2$ として

計算値: C、63.57; H、6.75; N、9.89 (%)

実測値: C、63.46; H、6.57; N、9.74 (%)

6) 化合物(6)の合成

合成例2)と同様にして、化合物(1) 0.96gとカプリル酸クロライド 1.0gより目的物(6)を1.52g得た(収率94%)。

融点 88-89°C

元素分析 $C_{34}H_{46}N_4O_3S_2$ として

計算値: C、65.56; H、7.44; N、9.00 (%)

実測値: C、65.43; H、7.27; N、8.84 (%)

7) 化合物(7)の合成

合成例2)と同様にして、化合物(1) 0.68gとミリスチン酸クロライド 1.1gより目的物(7)を1.4g得た(収率97%)。

融点 95-97°C

元素分析 $C_{48}H_{70}N_4O_3S_2$ として

計算値: C、69.83; H、8.92; N、7.08 (%)

実測値: C、69.78; H、8.85; N、7.22 (%)

8) 化合物(8)の合成

化合物(1) 0.68 g と炭酸カリ 1.1 g を DMF 3 ml に懸濁させ、プロピルブロマイド 0.76 g を加え、35°C で 8 時間攪拌した。冷却後、水を加え、油状物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗した後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(シリカゲル 30 g、溶媒: 5% 酢酸エチル-クロロホルム)で精製して目的物(8)を油状物として 0.8 g 得た(収率 96%)。

9) 化合物(9)の合成

合成例 8) と同様にして、化合物(1) 0.34 g とオクチルブロマイド 1.13 g より目的物(9)を油状物として 0.52 g を得た(収率 95%)。

10) 化合物(10)の合成

合成例 8) と同様にして、化合物(1) 0.34 g とベンジルブロマイド 0.51 g より目的物(10)を油状物として 0.41 g を得た(収率 88%)。

11) 化合物(11)の合成

5-メチル-2-メルカプトベンゾイミダゾール 1.6 g とジエチレングリコールジ-p-トシラート 2.1 g をアセトニトリル 20 ml に懸濁させ、窒素気流下で 28 時間加熱還流した。冷却後、水を加えて沈澱物を溶解した後に 2N: NaOH で中和した。析出した油状物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(シリカゲル 50 g、溶媒: 2% メタノール-20% 酢酸エチル-クロロホルム)で精製し目的物(11)を油状物として 1.6 g 得た(収率 80%)。

12) 化合物(12)の合成

合成例 2) と同様にして、化合物(11) 0.4 g とプロピオン酸クロライド 0.2 g より目的物(12)を粉状物として 0.3 g 得た(収率 59%)。

このものは、分離困難なアシル化の位置の異なる生成物の混合であった。

13) 化合物(13)の合成

5, 6-ジメチル-2-メルカプトベンゾイミダゾール1.8 gとジエチレングリコールジ-*p*-トシラート2.1 gをアセトニトリル20 mlに懸濁させ、窒素気流下で28時間加熱還流した。冷却後、水を加えて沈澱物を溶解した後に2N:NaOHで中和した。析出した結晶を濾集し、アセトニトリルで洗浄し、目的物(13)を1.1 g得た(収率52%)。

融点 122-125°C

元素分析 $C_{22}H_{26}N_4O_1S_2$ として

計算値: C、61.94; H、6.14; N、13.14 (%)

実測値: C、61.77; H、6.02; N、13.32 (%)

14) 化合物(14)の合成

5-クロロ-2-メルカプトベンゾイミダゾール0.74 gとジエチレングリコールジ-*p*-トシラート0.84 gをアセトニトリル10 mlに懸濁させ、窒素気流下で28時間加熱還流した。冷却後、水を加えて沈澱物を溶解した後に2N:NaOHで中和した。析出した結晶を濾集し、メタノール-アセトニトリル(1:5)より再結晶して目的物(14)を0.4 g得た(収率45%)。

融点 90-92°C

元素分析 $C_{18}H_{16}C_{12}N_4O_1S_2$ として

計算値: C、49.20; H、3.67; N、12.75 (%)

実測値: C、49.12; H、3.58; N、12.62 (%)

15) 化合物(15)の合成

合成例2)と同様にして、化合物(14)0.16 gとプロピオン酸クロライド0.08 gより目的物(15)を粉状物として0.12 g得た(収率55%)。

このものは、分離困難なアシル化の位置の異なる生成物の混合であった。

16) 化合物(16)の合成

5, 6-ジクロロ-2-メルカプトベンゾイミダゾール0.66 gとジエチレングリコールジ-*p*-トシラート0.65 gをアセトニトリル8 mlに懸濁させ、窒素気流下で28時間加熱還流した。冷却後、水を加えて沈澱物を溶解した後に2N:NaOHで中和した。析出した結晶を濾集し、メタノール-アセトニトリ

ル(1:5)より再結晶して目的物(14)を0.64g得た(収率84%)。

融点 208-211°C

元素分析 $C_{18}H_{14}C_{14}N_4O_1S_2$ として

計算値: C、42.53; H、2.78; N、11.03(%)

実測値: C、42.36; H、2.61; N、11.24(%)

17) 化合物(17)の合成

合成例2)と同様にして、化合物(16)0.20gとプロピオン酸クロライド0.08gより目的物(15)を0.15g得た(収率67%)。

融点 134-136°C

元素分析 $C_{24}H_{22}C_{14}N_4O_3S_2$ として

計算値: C、46.46; H、3.57; N、9.03(%)

実測値: C、46.31; H、3.62; N、9.17(%)

18) 化合物(18)の合成

5-ニトロ-2-メルカプトベンゾイミダゾール0.82gとジエチレングリコールジ-p-トシラート1.1gをアセトニトリル15mlに懸濁させ、窒素気流下で22時間加熱還流した。冷却後、水を加えて沈澱物を溶解した後に2N:NaOHで中和した。析出した結晶を濾集し、アセトニトリル洗浄して目的物(14)を0.44g得た(収率58%)。

融点 129-133°C

元素分析 $C_{18}H_{16}N_6O_5S_2$ として

計算値: C、46.95; H、3.50; N、18.25(%)

実測値: C、46.79; H、3.41; N、18.44(%)

19) 化合物例(19)の合成

合成例1)と同様にして、2-メルカプトベンゾイミダゾール3.0gとトリエチレングリコールジ-p-トシラート4.4gより化合物(19)を2.4g得た(収率58%)。

融点 162-164°C

元素分析 $C_{20}H_{22}N_4O_2S_2$ として

計算値: C、57.94; H、5.35; N、13.52(%)

実測値：C、57.89；H、5.43；N、13.39（％）

20) 化合物例（20）の合成

合成例2）と同様にして、化合物（19）0.41gとプロピオン酸クロライド0.2gより化合物（20）を0.34g得た（収率65％）。

融点 135－136°C

元素分析 $C_{26}H_{30}N_4O_4S_2$ として

計算値：C、59.29；H、5.74；N、10.64（％）

実測値：C、59.18；H、5.55；N、10.71（％）

21) 化合物（21）の合成

合成例8）と同様にして、化合物（18）0.4gとプロピルブロマイド0.4gより、カラムクロマトで精製後に目的の（21）を油状物として0.4g得た（収率80％）。

22) 化合物（22）の合成

2-メルカプトベンゾイミダゾール1.5gとテトラエチレングリコールジエポキシ2.5gをアセトニトリル10mlに懸濁させ、窒素気流下26時間加熱還流した。冷却後、水を加えて沈澱物を溶解した後に2N NaOHで中和した。析出した油状物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、溶媒を減圧で留去し、残渣をカラムクロマト（シリカゲル80g、溶媒：10％酢酸エチル-クロロホルム）で精製し、目的とする（22）を1.8g得た（収率79％）。

実施例3

式Ⅲで表される本発明のベンゾイミダゾール誘導体を含有する抗高脂血症剤及び抗動脈硬化症剤の効果を次のようにして調べた。

薬理試験

(1) in vitro マウス腹腔マクロファージを用いた、マクロファージ泡沫化抑制作用試験

15週令ICRマウス♀（日本SLC）の頸部を切断し、放血した後、腹腔内にハンス緩衝液（日水製薬）を注入する。腹部をもんだ後これをすみやかに回収し、1000回転・5分間遠心し、腹腔マクロファージを集める。集められた腹腔マクロファージは次にGIT培地（和光純薬工業製）に懸濁し、24穴マイ

クロプレートに播種する。37℃ 5%CO₂ 条件下で2時間培養した後、培地をダルベッコ変法イーグルMEM培地（日水製薬）に変換する。さらに、37℃ 5%CO₂ 条件下で16時間培養した後以下のものをこの順で添加する。

- ① 被験物質——DMSO（和光純薬工業製）に溶解したもの
- ② リポソーム

PC/PS/DCP/CHOL. = 50/50/10/75
(nmols)

PC: フォスファチジルコリン（フナコシ製）

PS: フォスファチジルセリン（フナコシ製）

DCP: ジセチルフォスフェイト（フナコシ製）

CHOL.: コレステロール（シグマ製）

37℃ 5%CO₂ 条件下でさらに16時間培養した後、クロロホルムとメタノールで脂質画分を抽出する。抽出した脂質画分をイソプロピルアルコールで溶解し、酵素発色法を用いて、生成したコレステリルエステル（CE）の定量を行った。各化合物のコレステリルエステルの生成率は対照との比率で算出した。細胞毒性に関しては、顕微鏡下で細胞の形態を観察することによって行った。結果を表2に示す。

表 1

化合物 No.	投与量 (μ M)	CE (%)	細胞毒性
(1)	5	2.5	細胞毒性なし
(2)	5	7	細胞毒性なし
(3)	5	1.5	細胞毒性なし
(4)	5	1.9	細胞毒性なし
(5)	5	2.0	細胞毒性なし
(6)	5	2.6	細胞毒性なし
(7)	5	7.4	細胞毒性なし
(8)	5	1.6	細胞毒性なし
(9)	5	2.8	細胞毒性なし
(10)	5	7.6	細胞毒性なし
(11)	5	3.8	細胞毒性なし
(12)	5	1.9	細胞毒性なし
(13)	5	4.5	細胞毒性なし
(14)	5	1.8	細胞毒性なし
(15)	5	1.7	細胞毒性なし
(16)	5	4.6	細胞毒性なし
(17)	5	2.7	細胞毒性なし
(18)	5	1.0	細胞毒性なし
(19)	5	1.1	細胞毒性なし
(20)	5	6.9	細胞毒性なし
(21)	5	2.3	細胞毒性なし
(22)	5	2.2	細胞毒性なし

表1から、これら化合物は5 μ Mにおいて細胞毒性を示さない。即ち、毒性が低く、かつ、CE生成率を顕著に抑制することが明らかである。即ち、これら化合物はマクロファージに高い毒性を示すことなく、マクロファージの泡沫化を顕著に抑制するものである。

(2) 高コレステロール飼料食ラビットにおける血中脂質低下作用

体重約2Kgのニュージーランドホワイトラビット・オスを高コレステロール飼料(100g/日/匹:オリエンタル酵母社製ORC-4+0.5%コレステロール+0.5%オリーブ油)にて7日間飼育し、高コレステロール血症とした。

引き続き同量の高コレステロール飼料で飼育すると共に、1群3羽(試験群)に被験化合物(2)30mg/kg/日/匹を飼料に混ぜて14日間連続投与した。一方、同ラビット1群3羽を同量の高コレステロール飼料のみで飼育し対照群とした。

14日間連続投与後1日間絶食し、耳下静脈より少量採血し、血中総コレステロール量を測定した(イアトリポTC:ヤトロン社製使用)。

血中総コレステロール低下率は、薬剤を投与しない対照(3羽)との比率で表して25%であった。

このように、被験化合物(2)は、優れた血中コレステロール降下作用を有することが明かになった。

(3) 急性毒性試験

化合物(2)を0.5%ツイーン80溶液に懸濁し、8週令d d yマウス一群6匹に経口投与し、1カ月間急性毒性を観察した。その結果当該化合物のLD50値は、5000mg/kg以上であった。これは、本発明の化合物が低毒性である事を示している。

実施例4

表-2記載の化合物の薬理効果を実施例3と同じ方法により求めた。

表-2

化合物 No.	投与量 (μ M)	CE (%)	細胞毒性
I-7	5	2.8	細胞毒性なし
IV-1	5	2.8	細胞毒性なし
IV-2	5	2.8	細胞毒性なし
IV-3	5	3.8	細胞毒性なし
I-1	5	4.5	細胞毒性なし
IV-4	5	7.9	細胞毒性なし
I-3	5	2.1	細胞毒性なし
IV-5	5	1.1	細胞毒性なし
IV-8	5	4.6	細胞毒性なし
I-2	5	6.2	細胞毒性なし
I-4	5	3.5	細胞毒性なし
IV-13	5	2.2	細胞毒性なし
IV-14	5	3.2	細胞毒性なし
II-1	5	4.1	細胞毒性なし
II-2	5	4.6	細胞毒性なし
II-4	5	7.5	細胞毒性なし
II-5	5	8.1	細胞毒性なし
II-6	5	8.0	細胞毒性なし
II-8	5	7.8	細胞毒性なし
II-9	5	5.2	細胞毒性なし
II-10	5	4.5	細胞毒性なし
II-11	5	3.4	細胞毒性なし
II-12	5	4.5	細胞毒性なし
II-13	5	3.8	細胞毒性なし
II-14	5	1.8	細胞毒性なし
II-15	5	3.8	細胞毒性なし

II-20	5	52	細胞毒性なし
II-28	5	46	細胞毒性なし
II-29	5	28	細胞毒性なし
II-30	5	42	細胞毒性なし
II-31	5	80	細胞毒性なし
II-32	5	78	細胞毒性なし
II-33	5	25	細胞毒性なし
II-34	5	35	細胞毒性なし
II-35	5	31	細胞毒性なし
II-36	5	21	細胞毒性なし

表-2の結果から、これら化合物は5 μ Mにおいて細胞毒性を示さないことがわかる。即ち、毒性が低く、かつ、CE生成率を顕著に抑制することが明らかである。即ち、これら化合物はマクロファージに高い毒性を示すことなく、マクロファージの泡沫化を顕著に抑制するものである。

(ii) 急性毒性試験

化合物I-7を0.5%ツイーン80溶液に懸濁し、8週令d d yマウス一群6匹に経口投与し、1カ月間急性毒性を観察した。その結果当該化合物のLD50値は、5000mg/kg以上であった。これは、本発明の化合物が低毒性である事を示している。

実施例5 錠剤

化合物(1)又はI-7を25mg含有する錠剤の調製

① 化合物(1)又はI-7	10g
② コーンスターチ	40g
③ 結晶セルロース	45g
④ カルボキシメチルセルロースカルシウム	4g
⑤ 軽質無水ケイ酸	500mg
⑥ ステアリン酸マグネシウム	500mg
計	100g

上記の処方に従って①～⑥を均一に混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠 250 mg の錠剤をえた。この錠剤一錠には、化合物 (1) 又は I-7 が 250 mg 含有されており、成人 1 日 5～30 錠を数回に分けて服用する。

実施例 6 カプセル剤

化合物 (1) 又は I-7 を 40 mg 含有するカプセル剤の調製

①化合物 (1) 又は I-7	20 g
②コーンスターチ	79.5 g
③軽質無水ケイヒ酸	500 mg
計	100 g

上記の処方に従って①～③を均一に混合し、その 200 mg をカプセルに充填してカプセル剤を得た。このカプセル剤には 1 カプセル当たり化合物 (1) 又は I-7 が 40 mg 含まれており、成人 1 日 1～20 カプセルを数回に分けて服用する。

実施例 7 顆粒剤

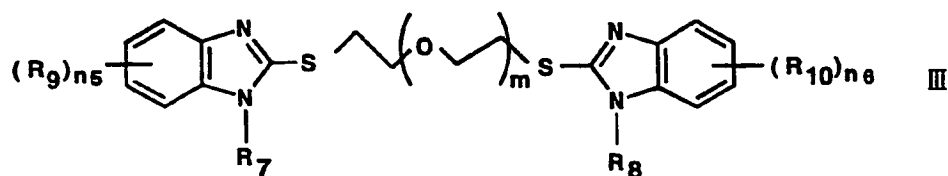
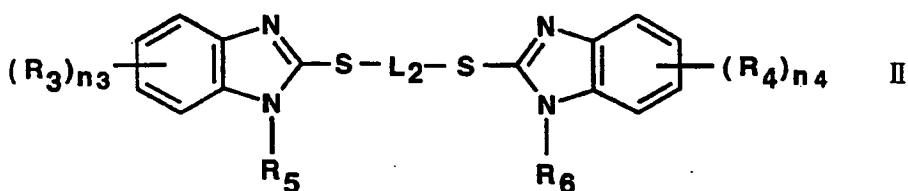
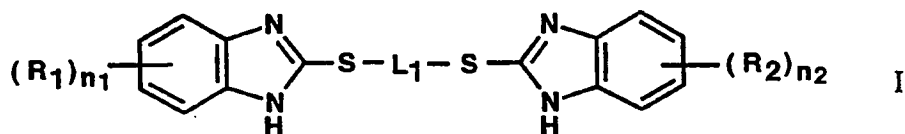
1 g 中に化合物 (1) 又は I-7 を 100 mg 含有する顆粒剤の調製

①化合物 (1) 又は I-7	10 g
②結晶セルロース	40 g
③10%ヒドロキシプロピルセルロース エタノール溶液	50 g
計	100 g

上記の処方にしたがって①～③を均一に混合し、練合した後、押し出し造粒機により造粒後、乾燥して顆粒剤をえた。この顆粒剤 1 g には化合物 (1) 又は I-7 が 100 mg 含有されており、成人 1 日 1～8 g を数回にわけて服用する。

請求の範囲

1. 式 I ~ III で示される 2-メルカプトベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。



[式中 R₁ および R₂ はそれぞれアルキル基、ハロゲン原子を表わし；

R₃ および R₄ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ、アルコシカルボニル、カルバモイル、スルファモイル、アシルアミノ、スルフォニルアミノ、シアノ、ニトロの各基を表わし；

R₅ および R₆ はそれぞれアルキル基、アシル基を表わし；

R₇ 及び R₈ は、それぞれ水素原子、アルキル基又はアルキルカルボニル基を表し；

R₉ 及び R₁₀ は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基又はアルキル基を表し；

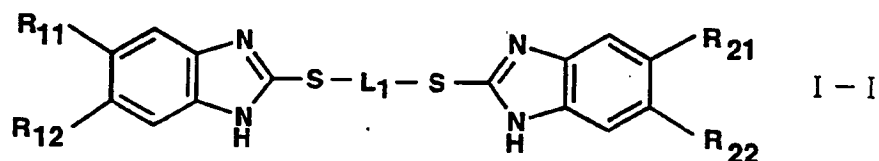
n₁、n₂、n₃、n₄、n₅ および n₆ それぞれ 1 または 2 を表わし；

m は 1、2 または 3 を表わし；

L₁ および L₂ はアルキレン基またはフェニレン基を含むアルキレン基よりなる連結基を表わし、L₁ がペンタメチレン基の場合には、R₁ および R₂ が

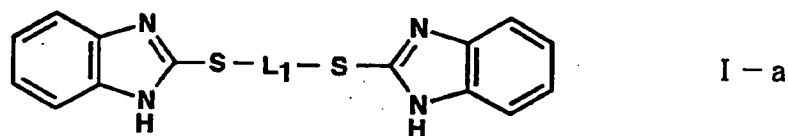
水素原子であってもよい。]

2. 式 I の化合物が、式 I-I で表わされる化合物である請求項 1 記載の 2-メルカプトベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。



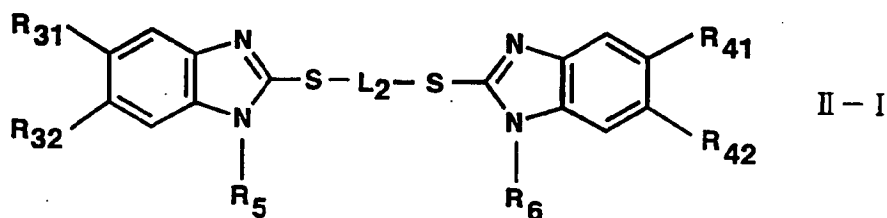
[式中、 L_1 は前述と同じ定義であり、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{21} および R_{22} は水素原子、炭素数 1~18 のアルキル基、ハロゲン原子を表わすが、 R_{11} と R_{12} および R_{21} と R_{22} のそれぞれは同時に水素原子であることはない。]

3. 式 I の化合物が、式 I-a で表わされる化合物である請求項 1 記載の 2-メルカプトベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。



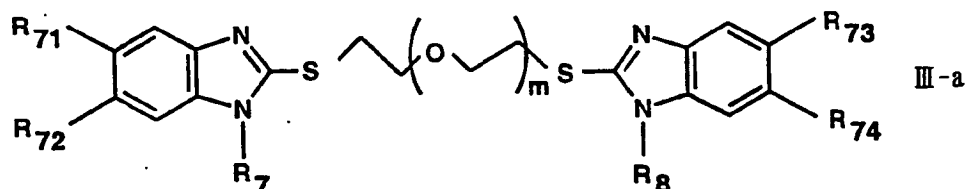
[式中 L_1 はペンタメチレン基を表わす]。

4. 式 II の化合物が、式 II-1 で表わされる化合物である請求項 1 記載の 2-メルカプトベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。



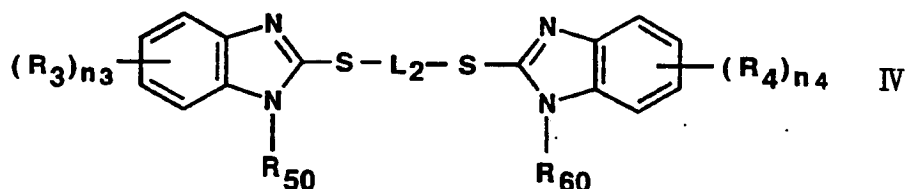
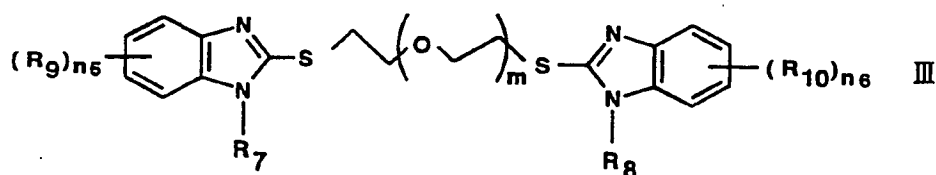
[式中 L_2 、 R_5 および R_6 は前述と同じ定義であり、 R_{31} および R_{32} はそれぞれ前述の R_3 と同義であり、 R_{41} および R_{42} はそれぞれ前述の R_4 と同義である。]

5. 式Ⅲの化合物が、式Ⅲ-aで表わされる化合物である請求項1記載の2-メルカプトベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。



[式中、 R_7 及び R_8 は前述と同じ定義であり、 R_{71} 及び R_{72} はそれぞれ前述の R_7 と同義であり、 R_{73} 及び R_{74} はそれぞれ前述の R_8 と同義である。]

6. 式Ⅲ-aにおいて、 R_7 及び R_8 の両方が水素原子であるか、炭素数1～8のアルキル基、又は炭素数1～8のアルキルカルボニル基であり、 R_{71} 、 R_{72} 、 R_{73} 及び R_{74} が水素、 m が1である請求項5記載の2-メルカプトベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。
7. 式Ⅲ-aにおいて、 R_7 及び R_8 の両方が炭素数1～8のアルキル基、又は炭素数1～8のアルキルカルボニル基であり、 R_{71} と R_{72} の一方又は両方が炭素数1～8のアルキル基又はハロゲン原子、 R_{73} と R_{74} の一方又は両方が炭素数1～8のアルキル基又はハロゲン原子であり、 m が1である請求項5記載の2-メルカプトベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。
8. 式Ⅲ-aにおいて、 R_7 及び R_8 の両方が水素原子であり、 R_{71} と R_{72} の一方又は両方がハロゲン原子又はニトロ基であり、 R_{73} と R_{74} の一方又は両方がハロゲン原子又はニトロ基であり、 m が1である請求項5記載の2-メルカプトベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。
9. 式Ⅲ-aにおいて、 R_7 及び R_8 の両方が水素原子又は炭素数1～8のアルキル基であり、 R_{71} 、 R_{72} 、 R_{73} 及び R_{74} が水素であり、 m が2又は3である請求項5記載の2-メルカプトベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。
10. 式ⅢI又はⅢVで示される2-メルカプトベンゾイミダゾール誘導体又はその塩、及び希釈剤及び/又は賦形剤を含有する抗高脂血症剤又は抗動脈硬化症剤。



[式中 R_3 および R_4 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、スルファモイル、アシルアミノ、スルフォニルアミノ、シアノ、ニトロの各基を表わし；

R_7 及び R_8 は、それぞれ水素原子、アルキル基又はアルキルカルボニル基を表し；

R_9 及び R_{10} は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基又はアルキル基を表し；

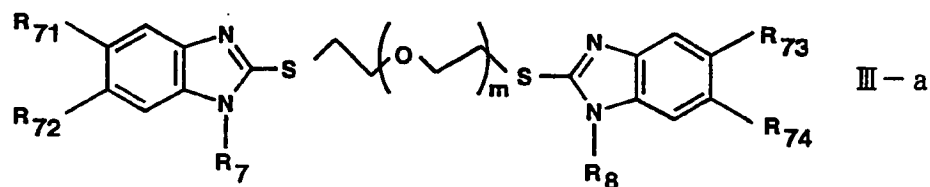
R_{50} および R_{60} はそれぞれ水素、アルキル基、アシル基を表し；

n_3 、 n_4 、 n_5 および n_6 それぞれ1または2を表わし；

m は1、2または3を表わし；

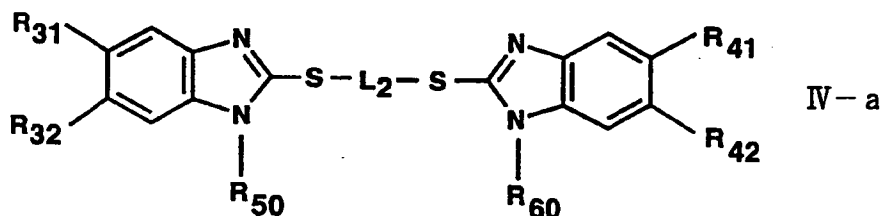
L_2 はアルキレン基またはフェニレン基を含むアルキレン基よりなる連結基を表わす。]

11. 式IIIの化合物が、式III-aで表わされる化合物である請求項10記載の抗高脂血症剤又は抗動脈硬化症剤。



[式中、 R_7 及び R_8 は前述と同じ定義であり、 R_{71} 及び R_{72} はそれぞれ前述の R_9 と同義であり、 R_{73} 及び R_{74} はそれぞれ前述の R_{10} と同義である。]

12. 式Ⅲ-aにおいて、 R_7 及び R_8 の両方が水素原子であるか、炭素数1～8のアルキル基、又は炭素数1～8のアルキルカルボニル基であり、 R_{71} 、 R_{72} 、 R_{73} 及び R_{74} が水素、 m が1である請求項11記載の抗高脂血症剤又は抗動脈硬化症剤。
13. 式Ⅲ-aにおいて、 R_7 及び R_8 の両方が炭素数1～8のアルキル基、又は炭素数1～8のアルキルカルボニル基であり、 R_{71} と R_{72} の一方又は両方が炭素数1～8のアルキル基又はハロゲン原子、 R_{73} と R_{74} の一方又は両方が炭素数1～8のアルキル基又はハロゲン原子であり、 m が1である請求項11記載の抗高脂血症剤又は抗動脈硬化症剤。
14. 式Ⅲ-aにおいて、 R_7 及び R_8 の両方が水素原子であり、 R_{71} と R_{72} の一方又は両方がハロゲン原子又はニトロ基であり、 R_{73} と R_{74} の一方又は両方がハロゲン原子又はニトロ基であり、 m が1である請求項11記載の抗高脂血症剤又は抗動脈硬化症剤。
15. 式Ⅲ-aにおいて、 R_7 及び R_8 の両方が水素原子又は炭素数1～8のアルキル基であり、 R_{71} 、 R_{72} 、 R_{73} 及び R_{74} が水素であり、 m が2又は3である請求項11記載の抗高脂血症剤又は抗動脈硬化症剤。
16. 式Ⅳで表される化合物が、式Ⅳ-aで表される化合物である請求項10記載の抗高脂血症剤又は抗動脈硬化症剤。



[式中 L_2 、 R_{50} および R_{60} は前述と同じ定義であり、 R_{31} および R_{32} はそれぞれ前述の R_3 と同義であり、 R_{41} および R_{42} はそれぞれ前述の R_4 と同義である。]

17. 式Ⅳ-aにおいて、 $R_{31} \sim R_{32}$ 、 $R_{41} \sim R_{42}$ 、 R_{50} 及び R_{60} のすべてが水素であり、 L_2 が炭素数4～10のアルキレン基又アルキレン-フェニレン-アルキレン基（ここでアルキレンは炭素数1～2）である請求項16記載の抗高脂血

症剤又は抗動脈硬化症剤。

18. 式IV-aにおいて、 R_{31} と R_{32} の1つ及び R_{41} と R_{42} の1つが水素、他が低級アルキル、ハロゲン、ニトロ又は低級アシルアミノ、 R_{50} 及び R_{60} が水素、低級アルキル又は低級アルカノイルである請求項16記載の抗高脂血症剤又は抗動脈硬化症剤。
19. 式IV-aにおいて、 $R_{31} \sim 32$ 及び $R_{41} \sim 42$ がハロゲンであり、 R_{50} と R_{60} が水素である請求項16記載の抗高脂血症剤又は抗動脈硬化症剤。
20. 式IV-aにおいて、 $R_{31} \sim 32$ 、 $R_{41} \sim 42$ が水素、 R_{50} と R_{60} が低級アルカノイル又は低級アルキルであり、 L_2 が炭素数4～10のアルキレン基又アルキレン-フェニレン-アルキレン基（ここでアルキレンは炭素数1～2）ある請求項16記載の抗高脂血症剤又は抗動脈硬化症剤。
21. 式IV-aにおいて、 $R_{31} \sim 32$ 及び $R_{41} \sim 42$ がハロゲン又は低級アルキル、 R_{50} 及び R_{60} が低級アルカノイル又は低級アルキルである請求項16記載の抗高脂血症剤又は抗動脈硬化症剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/00116

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D235/28, A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D235/28, A61K31/415

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, B1, 49-46928 (Gevaert-Agfa N.V.), December 12, 1974 (12. 12. 74), Claim, lines 17 to 33, column 2, table of page (3) & US, A, 3704130	1-9 1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

March 6, 1995 (06. 03. 95)

Date of mailing of the international search report

March 28, 1995 (28. 03. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁸ C07D235/28.A61K31/415		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁸ C07D235/28.A61K31/415		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用する電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP, B1, 49-46928 (ゲヴェルト・アグファ・エヌ・ヴィ), 12. 12月. 1974 (12. 12. 74), 特許請求の範囲, 第2欄第17-33行, 第(3)頁の表 & US, A, 3704130	1-9 1-9
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
06. 03. 95	28. 03. 95	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 池田 正人	4 C 7 6 0 2
電話番号 03-3581-1101 内線		3454